

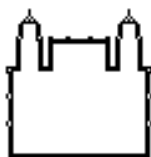
**Natália Dias da Costa Alves**

**AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO TÉCNICA DAS INDÚSTRIAS DE  
MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E OFICINAIS DO ESTADO DO  
RIO DE JANEIRO A PARTIR DOS INSTRUMENTOS  
REGULAMENTATÓRIOS ESPECÍFICOS**

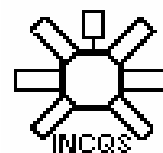
**PPGVS/ INCQS**

**FIOCRUZ**

**2004**



**Ministério da Saúde**  
**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**



# **AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO TÉCNICA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E OFICINAIS DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO A PARTIR DOS INSTRUMENTOS REGULAMENTATÓRIOS ESPECÍFICOS**

**Natália Dias da Costa Alves**

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz

**Orientadores: Dr. Lúcio Mendes Cabral**

**Dr<sup>a</sup>. Tereza Cristina dos Santos**

Rio de Janeiro  
2004

# **AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO TÉCNICA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E OFICINAIS DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO A PARTIR DOS INSTRUMENTOS REGULAMENTATÓRIOS ESPECÍFICOS**

**Natália Dias da Costa Alves**

Dissertação submetida à comissão examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários a obtenção do grau de Mestre.

Aprovado por:

Prof<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_  
Dra.Suely Rosenfeld

Prof<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_  
Dra.Maritse Gerth Silveira

Prof<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_  
Dra. Tereza Cristina dos Santos

Prof. \_\_\_\_\_  
Dr. Leonardo Lucchetti Caetano da Silva (Suplente)

Orientadores: Dr. Lúcio Mendes Cabral  
Dra. Tereza Cristina dos Santos

Rio de Janeiro  
2004

Alves, Natália Dias da Costa

Avaliação da adequação técnica das indústrias de medicamentos fitoterápicos e oficinais do Estado do Rio de Janeiro a partir dos instrumentos regulamentatórios específicos. / Natália Dias da Costa Alves. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2004.

xviii, 65p.,il., tab.

Dissertação em Vigilância Sanitária, Programa. Pós-Graduação em Vigilância Sanitária/ INCQS, 2004. Orientadores: Lúcio Mendes Cabral e Tereza Cristina dos Santos.

1. Indústrias de medicamentos fitoterápicos e oficinais. 2. Avaliação de adequação técnica. 3. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. 4. Estado do Rio de Janeiro.

I. Título

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, que com amor e carinho, sempre estiveram ao meu lado apoiando minhas decisões, e acima de tudo, me ajudando a crescer.

*“Se não houver frutos, valeu a beleza das flores.  
Se não houver flores, valeu a sombra das folhas.  
Se não houver folhas, valeu a intenção da semente.”*

*Henfil*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Centro de Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro, em especial a Dra. Maria de Lourdes Oliveira Moura, Dra. Carolina Rodrigues Gomes e Dr. Jorge Cavalcanti, pelo apoio.

Aos meus colegas de trabalho no Centro de Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro, em especial a amiga Claudia Bertolli Ormelli.

Aos meus orientadores, Dr. Lúcio Mendes Cabral e Dra. Tereza Cristina dos Santos, pela compreensão e incentivo.

Aos colegas de curso, em especial a amiga Marília Alvim pelo apoio e troca de experiências durante este período.

## RESUMO

---

As indústrias fabricantes de medicamentos oficinais e fitoterápicos no país evoluíram muito nos últimos anos, reconhecendo a necessidade de assegurar a qualidade de seus produtos e procurado atender os padrões exigidos pelo governo. Nessa ótica, as mesmas vêm procurando se adequar às normas e diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde, sendo considerados como instrumentos regulamentatórios de maior impacto para área a Resolução RDC nº 132/03, que regulamenta o cadastro dos produtos oficinais; Resolução RDC nº 17/00, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e que foi recentemente substituída pela Resolução RDC nº 48/04; e a Resolução RDC nº 210/03 que define e estabelece o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Neste trabalho foi avaliada a situação atual das indústrias fabricantes de medicamentos oficinais e fitoterápicos do Estado do Rio de Janeiro, bem como, o comportamento das mesmas quanto às adequações realizadas para o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

A partir do estudo dos processos administrativos e das informações disponibilizadas pela ANVISA, foram identificadas 48 empresas com atividades relacionadas a fabricação e/ou fracionamento e distribuição de medicamentos oficinais e fitoterápicos. Foram resgatados e avaliados os relatórios de inspeções existentes para cada empresa, a partir da vigência da Resolução RDC nº 210/03, tendo sido constatado nos primeiros nove meses de implantação da norma, a seguinte situação: existem atualmente 29,2% empresas na situação de satisfatoriedade, 10,4% empresas satisfatórias com restrições, 39,6% interditadas, 6,2% insatisfatórias e 14,6% que solicitaram o cancelamento do processo por não possuírem condições para o cumprimento da Resolução RDC nº 210/03.

No que tange as adequações para o cumprimento da norma, de uma forma geral, as principais irregularidades encontradas para estes estabelecimentos, envolvem fluxo operacional, o controle de qualidade e questões referentes ao registro do produto.

O quadro atual encontrado demonstra que ainda é grande o número de empresas com atividades relacionadas à fabricação e/ou fracionamento e distribuição de medicamentos fitoterápicos e oficinais em fase de adequação no parque industrial do Estado do Rio de Janeiro.



## **ABSTRACT**

---

The manufacturing industries of officinal medicines and phytoterapics in Brazil developed a lot in the last years, recognizing the need to assure the quality of their products and tried to assist the patterns demanded by the government. In that point of view, the same ones are trying to adapt at the norms and guidelines established for Ministry of Health, being considered as instruments for regulation with larger impact documents called in Brazil as Resolution RDC nº 132/03, that regulates the register of the officinal products; Resolution RDC nº 17/00, that disposes on the registration of medicines phytoterapics and that was recently substituted by the Resolution RDC nº 48/04; and the Resolution RDC nº 210/03 that defines and establishes the execution of the Good Practices of Manufacturing of Medicines.

In this work was evaluated the current situation of the manufacturing industries of officinal medicines and phytoterapics of the Rio de Janeiro State, as well as, the behavior of the same ones for the adaptations accomplished for the execution of the legal and normative instruments, used for the sanitary inspections in companies with these activities.

Starting from the study of the existent administrative processes and of the information made available by ANVISA, had been identified 48 companies with activities relate the production and/or division and distribution of officinal medicines and phytoterapics. They were rescued and appraised the reports of existent inspections for each company, starting from the validity of the Resolution RDC no 210/03, having been verified the first nine months of implantation of the norm, the following situation: 29,2% companies in the satisfactory situation, 10,4% satisfactory companies with restrictions, 39,6% paralyzed, 6,2% unsatisfactory and 14,6% that requested the cancellation of the process because don't having conditions for the execution of the Resolution RDC nº 210/03.

In relation of the adaptations for the execution of the norm, in general, the main irregularities found for these companies, implicate operational flow, the quality control and subjects regarding the registration of the product.

The current picture found demonstrates that it is still big the number of companies with related activities the production and/or division and distribution of phytoterapics and officinal medicines in adaptation phase in the industrial park of Rio de Janeiro State.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

AFE	= Autorização de funcionamento de empresa
ALANAC	= Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacional
ANMAT	= Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANVISA	= Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CONAFIT	= Subcomissão Nacional de Assessoramento em Fitoterápicos
CRAME	= Comissão Técnica de Assessoramento em Assuntos de Medicamentos e Correlatos
CRF	= Conselho Regional de Farmácia
CVS	= Centro de Vigilância Sanitária
D.O.E.	= Diário Oficial do Estado
D.O.U.	= Diário Oficial da União
DDR	= Dose Diária Recomendada
DIMED	= Divisão de Medicamentos
DNS	= Divisão Nacional de Saúde
EMEA	= European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ESCOP	= European Scientific Cooperative on Phytotherapy
FDA	= Food and Drug Administration
GEPFITO	= Grupo de Estudo de Fitoterápicos
GFIMP	= Gerência de Fiscalização de Inspeção de Medicamentos e Produtos
GGIMP	= Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos
GIMED	= Gerência de Inspeção de Medicamentos.
I	= Imprescindível
M.S.	= Ministério da Saúde
N	= Necessário
OMS	= Organização Mundial de Saúde
PDR	= Physician Desk Reference
R	= Recomendável
RDC	= Resolução da Diretoria Colegiada
SEDIS	= Setor de Dispensação
SEMED	= Setor de Medicamentos

SES = Secretaria Estadual de Saúde  
SES/PR = Secretaria Estadual de Saúde do Paraná  
SNFM = Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina  
SNVS = Secretaria Nacional de Vigilância  
VISA = Vigilância Sanitária

LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1:</b> Divisão do Estado do Rio de Janeiro por regiões.....	24
<b>Figura 2:</b> Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Região Metropolitana.....	24
<b>Figura 3:</b> Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Noroeste Fluminense.....	28
<b>Figura 4:</b> Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Norte Fluminense.....	28
<b>Figura 5:</b> Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Região Serrana.....	29
<b>Figura 6:</b> Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Baixadas Litorâneas, Médio Paraíba, Centro Sul Fluminense e Baía da Ilha Grande.....	31

## LISTA DE GRÁFICOS

---

<b>Gráfico 1:</b> Universo de empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais existentes no Estado do Rio de Janeiro.....	23
<b>Gráfico 2:</b> Resumo da distribuição das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro quanto à localização por região.....	33
<b>Gráfico 3:</b> Resumo da distribuição das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro quanto ao porte.....	33
<b>Gráfico 4:</b> Resumo da distribuição das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro quanto às atividades autorizadas.....	34
<b>Gráfico 5:</b> Resumo da distribuição das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro quanto à fabricação de outras classes de produtos.....	35
<b>Gráfico 6:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes à administração e informações gerais, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	38
<b>Gráfico 7:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes a instalações, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	39
<b>Gráfico 8:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes aos almoxarifados, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	40
<b>Gráfico 9:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes às reclamações, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	42
<b>Gráfico 10:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes às devoluções, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	43
<b>Gráfico 11:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes ao recolhimento, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	44

<b>Gráfico 12:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes ao sistema de tratamento de água, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	45
<b>Gráfico 13:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes à produção, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	47
<b>Gráfico 14:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes ao controle de qualidade, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	48
<b>Gráfico 15:</b> Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes à garantia da qualidade, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.....	50

<b>Tabela 1:</b> Produtos fabricados pelas empresas da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro.....	25
<b>Tabela 2:</b> Produtos fabricados pelas empresas da Região Norte Fluminense do Estado do Rio de Janeiro.....	29
<b>Tabela 3:</b> Produtos fabricados pelas empresas da Região Serrana do Estado do Rio de Janeiro.....	30
<b>Tabela 4:</b> Produtos fabricados pelas empresas das Regiões do Médio Paraíba, Baixadas Litorâneas, Centro Sul Fluminense e Baía da Ilha Grande do Estado do Rio de Janeiro.....	32
<b>Tabela 5:</b> Classificação de situação adotada pelo CVS/SES/RJ considerando o cumprimento da Resolução RDC nº 210/03.....	36
<b>Tabela 6:</b> Situação das empresas fabricantes de fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro considerando a variável de porte.....	37
<b>Tabela 7:</b> Situação das empresas fabricantes de fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro considerando a variável de localização por macro-regiões.....	37
<b>Tabela 8:</b> Itens referentes à administração e informações gerais constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	38
<b>Tabela 9:</b> Itens referentes às instalações constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	39
<b>Tabela 10:</b> Itens referentes aos almoxarifados constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	40
<b>Tabela 11:</b> Itens referentes às reclamações constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	42
<b>Tabela 12:</b> Itens referentes às devoluções constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	43

<b>Tabela 13:</b> Itens referentes ao recolhimento constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	44
<b>Tabela 14:</b> Itens referentes ao sistema de tratamento de água constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	45
<b>Tabela 15:</b> Itens referentes à produção constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	47
<b>Tabela 16:</b> Itens referentes ao controle de qualidade constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	48
<b>Tabela 17:</b> Itens referentes à garantia da qualidade constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.....	50



## SUMÁRIO

---

<b>DEDICATÓRIA.....</b>	<b>v</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>vii</b>
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiii
LISTA DE TABELAS.....	xv
I. INTRODUÇÃO.....	1
I.1- Medicamentos fitoterápicos e oficinais no Brasil.....	7
I.2- Evolução da normatização da produção e comercialização dos medicamentos fitoterápicos e oficinais no Brasil.....	10
II.OBJETIVO.....	20
II.1. Geral.....	20
II.2. Específicos.....	20
III. METODOLOGIA.....	21
III.1 Geral.....	21
III.1.1- Base de dados.....	21
III.1.2- Definições operacionais.....	21
III.1.3- Levantamento de dados.....	21
III.1.4- Organização dos dados.....	21
III.1.5- Variáveis adotadas.....	22
III.1.6- Análise dos dados.....	22
III.2- Específica.....	22
III.2.1- Avaliação da aplicabilidade das legislações da área.....	22
III.2.2- Avaliação de denúncias.....	22
IV. RESULTADOS OBTIDOS E DISCUSSÃO.....	23
IV.I – Distribuição geográfica das empresas produtoras de fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro.....	23
IV.I.I - Região Metropolitana.....	24
IV.I.II - Noroeste Fluminense.....	28
IV.I.III - Norte Fluminense.....	28
IV.I.IV - Região Serrana.....	29
IV.I.V – Demais Regiões.....	31

IV.II – Caracterização legal das empresas avaliadas.....	33
IV.III – Avaliação geral da adequação sanitária das empresas produtoras de fitoterápicos/oficinais no Estado do Rio de Janeiro.....	35
IV.III.I – Visão geral.....	35
IV.III.II – Avaliação específica; aplicação direta da Resolução RDC nº 210/03	37
IV.III.II-1 – Administração e Informações gerais.....	38
IV.III.II-2 – Instalações.....	39
IV.III.II-3 – Almoxarifados.....	40
IV.III.II-4 – Reclamação.....	42
IV.III.II-5 – Devolução.....	43
IV.III.II-6 – Recolhimento.....	43
IV.III.II-7 – Sistema de tratamento de água.....	45
IV.III.II-8 – Produção.....	46
IV.III.II-9 – Controle de Qualidade.....	48
IV.III.II-10 – Garantia da Qualidade.....	50
IV.IV – Avaliação de denúncias.....	53
V. CONCLUSÃO.....	55
VI. REFERÊNCIAS.....	57
VII. ANEXO 1: Programa de colheita de amostras de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro.....	62

## I. INTRODUÇÃO

---

Até o século XIX, os recursos terapêuticos e, conseqüentemente, os medicamentos, eram constituídos predominantemente por plantas medicinais e seus derivados. No início do século passado, esses recursos começaram a ser estudados com os instrumentos científicos da época e foi estabelecida, paulatinamente, a tendência de utilização das substâncias ativas isoladas, os chamados "princípios ativos".

A utilização de plantas como medicamentos pela humanidade é tão antiga quanto a sua história. O processo de evolução da "arte da cura" se deu de forma empírica, em processos de descobertas por tentativas, de erros e acertos. Neste processo, os povos primitivos propiciaram a identificação de espécies e de gêneros vegetais, bem como das partes destas espécies que se adequavam ao uso medicinal, e ainda do reconhecimento do habitat e da época da colheita. Após a identificação vieram às técnicas de extrair sucos, secar folhas e raízes, triturar sementes e técnicas de conservação que iriam iniciar a configuração de um corpo teórico-prático do conhecimento que constituiu a medicina do homem primitivo. Este processo foi lento e longo, durante o qual a intuição, aliada ao ensaio, vagarosamente converteu a experiência do saber em memória coletiva, como forma de repassar às gerações seguintes o conhecimento acumulado e, desta forma, preservá-lo (GARCIA et al., 1998).

Supõe-se que mais de 70% dos medicamentos derivados de plantas foram desenvolvidos com base nos conhecimentos etnofarmacológicos. Dados etnobotânicos de plantas medicinais da Amazônia, por exemplo, revelam mais de 300 espécies catalogadas. Estas plantas são usadas popularmente contra dezenas de doenças infecciosas e parasitárias, vetores, problemas crônico-degenerativos, emagrecimento, regulação da menstruação, procedimento abortivo e até como antídoto ao veneno de cobra (GARCIA et al. , 1998)

A Organização Mundial da Saúde estima que 80% da população deste planeta, de algum modo, utiliza plantas medicinais como medicamentos. Estima-se, também, que 25.000 espécies de plantas sejam usadas nas preparações da medicina tradicional. É conveniente lembrar que mais de 365.000 espécies de plantas já foram catalogadas, o que corresponde à cerca de 60% das existentes. Estes valores tornam-se mais significantes na demonstração da importância das plantas medicinais e como estímulo a sua investigação, se os considerarmos

frente às estimativas de que somente cerca dos 8% das espécies existentes de plantas têm sido sistematicamente estudadas em termos de compostos bioativos e que apenas 1.100 espécies das 365.000 espécies de plantas conhecidas foram estudadas em suas propriedades medicinais. Na velocidade em que ocorre o fenômeno de extinção das espécies vegetais, um enorme número de plantas com propriedades medicinais corre o risco de desaparecer antes de seu valor ser reconhecido, o que torna ainda mais urgente intensificar os investimentos nesta área (SIMÕES et al., 1999).

Não é por acaso que vários remédios intitulados "naturais" estão no mercado. O uso de fitoterápicos, ou medicamentos cujo efeito terapêutico tem origem em matérias-primas vegetais e em seus extratos, caracteriza uma das terapêuticas mais procuradas atualmente, a fitoterapia. Entre os preferidos pelos brasileiros hoje estão a hortelã, empregada como expectorante; a babosa, para tratamento de queimaduras; o boldo e a carqueja, indicados para má digestão; o alho, usado no tratamento de gripes e resfriados, além de auxiliar na redução do colesterol; e a calêndula, como anti-inflamatório e antisséptico (SIMÕES et al., 1999).

A fitoterapia representa uma alternativa ao uso de medicamentos sintéticos, geralmente mais caros e agressivos ao organismo mas, ao contrário do que se especula, pode oferecer riscos à saúde quando não utilizada de forma adequada. Quanto a ser mais barata, também é um conceito que nem sempre é verdadeiro como imagina a maioria das pessoas, pois alguns fitoterápicos, dependendo da complexidade de sua produção, podem ter custos similares aos dos produtos sintéticos.

Além disso, a automedicação com fitoterápicos tem os mesmos riscos das terapias convencionais. Isso ocorre devido à dificuldade de se avaliar a diversidade de princípios ativos contida nas plantas e a interação de suas moléculas com o organismo e outras drogas. Assim, devem ser utilizados apenas produtos por indicação médica e com eficácia comprovada cientificamente.

Cabe destacar ainda, a existência do mito de que as plantas medicinais são utilizadas há vários anos sem evidências de eventos colaterais, sem apresentar riscos à saúde e com eficácia comprovada. Podemos citar como exemplo o caso de uma planta chinesa utilizada tradicionalmente há mais de mil anos, *Jin Bu Huan*, como analgésico e sedativo e que está relacionada a sete casos de hepatite severa após sua utilização (ERNST E PITTLER, 1998). A

ocorrência deste evento, dentre outros, leva a conclusão que o uso tradicional não é garantia de segurança de um medicamento. Algumas espécies de plantas medicinais têm alta toxicidade, como o confrei (*Symphytum officinale* L.), cujo chá e suco já foram utilizados largamente pela população. Estudos científicos comprovaram que esse vegetal sintetiza alcalóides pirrolizidínicos, substâncias causadoras de necrose centro-lobular, levando a lesões hepáticas graves. Hoje, o uso do confrei se limita a produtos de uso externo, de aplicação tópica (SIMÕES et al., 1999).

O uso de preparações derivadas de plantas, ao contrário do senso comum que as classifica como sendo naturais e isentas de reações adversas, podem conduzir a diversos tipos de agravos à saúde, como:

a) Reações alérgicas:

Fitoterápicos podem conduzir a reações de hipersensibilidade que podem variar desde simples dermatites até choques anafiláticos. Por exemplo, a *ioimbina*, que diversas vezes foi relacionada a reações alérgicas de sintomatologia semelhante ao lúpus (ERNST E PITTLER, 1998).

b) Reações tóxicas e efeitos adversos:

As reações tóxicas são aquelas não relacionadas aos efeitos esperados dos medicamentos, mas sim com a presença de grupos ou substâncias tóxicas. Os efeitos adversos são aqueles efeitos indesejados, mas que possuem alguma relação com o mecanismo de ação do medicamento.

Como exemplo de reações tóxicas, pode-se citar a presença de flavonóides. Apesar dos efeitos benéficos atribuídos a este grupo de substâncias (atividade antioxidante, redução da permeabilidade vascular), diversos trabalhos sugerem a ocorrência de reações adversas como anemia hemolítica, diarreia crônica, nefropatia severa e colite (ERNST E PITTLER, 1998). Há um crescimento sensível no uso de preparações fitoterápicas chinesas nos Estados Unidos e Europa. Estas preparações têm sido relacionadas repetidamente com efeitos tóxicos, tais como fibrose intersticial renal e falência renal. Há levantamentos de mais de 30 mortes de mulheres relacionadas com o uso de tratamentos para emagrecer contendo um tipo de ácido, presente na *Aristolochia fangchi*, comumente utilizada em tratamentos para emagrecimento. Um levantamento demonstrou que mais de 80 mulheres foram atingidas e cerca de metade necessitou de transplante renal (ERNST E PITTLER, 1998).

Exemplificando a ocorrência de eventos adversos, pode-se utilizar como exemplo o uso da *Vitex agnus castus*, planta com atividade fisiológica semelhante ao estrogênio e utilizada para diversos problemas ginecológicos, que pode conduzir a hiperestimulação ovariana, elevando o risco de aborto (ERNST E PITTLER, 1998).

Dentre as plantas utilizadas há aquelas com efeitos cumarínicos e seu uso destas plantas durante a gravidez ou lactação pode elevar o risco de sangramento intracranial em crianças amamentadas no peito (ERNST E PITTLER, 1998)

c) Efeitos mutagênicos:

Laxantes antranóides como aloe, cáscara, frangula e *ruibarbo senna* são utilizados comumente como seguros. Entretanto o uso prolongado (10-30 anos) destas drogas pode ser um fator de risco na ocorrência de câncer colo-retal (ERNST E PITTLER, 1998).

d) Interações medicamentosas:

Devido ao pouco conhecimento existente sobre quais substâncias ativas são responsáveis pela ação farmacológica dos fitoterápicos e da composição exata dos extratos utilizados, sabe-se pouco sobre as interações medicamentosas possíveis com o uso deste tipo de medicamentos, sendo possível a ocorrência de inativação ou mesmo incremento da atividade de outros medicamentos se utilizados concomitantemente. O uso de ginseng siberiano com digitálicos é relatado como responsável pela elevação dos níveis de digoxina no sangue (ERNST E PITTLER, 1998).

Atualmente, sabe-se que diversas plantas medicinais usualmente utilizadas e consideradas como seguras possuem substâncias tóxicas em sua composição e apresentam restrições quanto às partes a serem utilizadas; sabe-se ainda que há variações das concentrações de ativos com relação à região de plantio e época de colheita, dentre outros fatores, o que determina uma grande variabilidade nas características de preparados medicinais formulados, administrados popularmente, sendo necessário que se estabeleça padrões de identidade e qualidade para os extratos e demais preparações utilizadas.

Apesar do uso disseminado destes produtos, há diferentes formas nas quais os países definem ervas ou plantas medicinais ou produtos derivados das mesmas.

No Brasil, a definição apresentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é: “medicamento fitoterápico é um medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (BRASIL,2004)

Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (BRASIL, 2004).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define medicamentos fitoterápicos da seguinte maneira: "medicamentos que contêm, como ingredientes ativos, partes de plantas ou materiais das mesmas no estado *in natura* ou processado, podendo sofrer adição de excipientes, como solventes, diluentes ou conservantes. Usualmente os princípios ativos responsáveis pela ação farmacológica são desconhecidos”.

Já o EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) possui as seguintes definições: *herbal drugs* (drogas provenientes de ervas), que são materiais botânicos diversos, incluindo folhas, galhos, sementes, flores, etc, utilizados *in natura*, em pó, triturados, frescos ou secos, sempre determinando a origem geográfica e as condições de onde foram obtidas; *herbal drug preparation* (preparação de drogas provenientes de ervas), que são extratos, tinturas, óleos e resinas obtidos de ervas; e *herbal medicinal products*, que são os produtos medicinais de ervas, que devem ser qualitativamente identificados, além de terem sua identidade estabelecida e atividade terapêutica conhecida. (CPMP/QWP/2820/00 EMEA/CVMP/815/00).

Nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration* (FDA) classifica as preparações a base de plantas como alimentos, enquadrando-os na categoria de suplementos alimentares, que são definidos como produtos consumidos oralmente que contêm um componente alimentar que tem como objetivo complementar a dieta. Estes componentes alimentares podem ser: vitaminas, minerais, ervas ou outras partes de plantas, aminoácidos e substâncias tais como enzimas, tecidos de órgãos, de glândulas e metabólitos.

Dentre as definições apresentadas acima pode-se concluir que, apesar de diferenças quanto a detalhes, há um consenso em que medicamento fitoterápico

é aquele que possui como ingredientes ativos apenas plantas, partes de plantas *in natura* ou processadas.

Dentre os órgãos internacionais, há um consenso, com exceção do FDA, de que os fitoterápicos sejam avaliados como medicamentos. Partindo deste entendimento deve-se admitir que os fitoterápicos sejam tratados não como produtos naturais usados como terapia alternativa, mas como medicamentos e que, antes de serem entregues ao consumo, devem ser submetidos a processos de avaliação de eficácia e segurança com o estabelecimento de padrões de identidade e qualidade para os extratos e matérias-primas vegetais.

A postura adotada pelo FDA em considerar os preparados a base de plantas como suplementos alimentares possui aspectos questionáveis, tais como:

- Ausência de padronização das preparações utilizadas;
- Exposição prolongada a substâncias farmacologicamente ativas;
- Reações alérgicas e de intoxicação;
- O papel nutricional dos suplementos preparados a base de plantas.

O tratamento proposto para os fitoterápicos pela OMS compreende duas fases distintas: tanto o uso popular de plantas medicinais como o uso de medicamentos fitoterápicos industrializados.

O incentivo ao uso popular de plantas medicinais pela OMS é justificado, por ela própria, menos por embasamento técnico-científico, e, mais como tentativa de universalizar o acesso a medicamentos. Um dos motivos de se acreditar que a medicina tradicional poderá ser mais difundida, é o fato do baixo custo deste tipo de terapia, comparado com os medicamentos quimicamente definidos.

Avaliando a posição da OMS, é válido o estímulo do uso tradicional de plantas medicinais, já que populações de países negligenciados, raramente tem acesso aos medicamentos industrializados. Desta forma, as plantas medicinais muitas vezes são a única opção terapêutica acessível. Apesar do estímulo as terapias tradicionais, estas devem ser restringidas a casos específicos para não resultar no uso indiscriminado das mesmas.

Diante deste quadro, tornam-se necessários experimentos clínicos e estudos científicos sólidos, visando esclarecer a população quanto aos riscos e benefícios oferecidos por essa terapia e guiar pesquisadores na descoberta de compostos bioativos para a obtenção de outros fármacos. Mas, além disso, o



estudo de fitoterápicos tem objetivos sociais relevantes, como a aceitação popular, a exploração racional da biodiversidade e dos recursos terapêuticos naturais e o fortalecimento do mercado no setor de medicamentos.

### **I.1- Medicamentos fitoterápicos e officinais no Brasil**

O primeiro ato normativo de expressão referente a plantas medicinais no Brasil foi a publicação da primeira edição da Farmacopéia Brasileira. Essa obra contemplou mais de duzentas e oitenta espécies botânicas nacionais e estrangeiras, compondo as monografias a serem usadas como referência nos aspectos de controle da qualidade na produção de medicamentos (BONFIM E MERCUCCI, 1997).

No entanto, as monografias farmacopeicas não expressam os aspectos de segurança de uso (toxicidade), não referenciam eficácia e também não garantem a qualidade e estabilidade do produto final, aspectos intimamente ligados ao sistema de produção e forma final de acondicionamento (SIMÕES et al., 1999). Desta forma, com a evolução dos atos regulamentatórios no país, foram instituídas as denominações de “medicamentos fitoterápicos” para os medicamentos elaborados por processos tecnológicos adequados e empregando-se exclusivamente matéria prima vegetal, e de “medicamentos officinais” para os medicamentos tradicionais inscritos na Farmacopéia Brasileira em vigor e/ou constantes da listagem de “medicamentos isentos de registros”, estabelecidas pela Portaria nº 1.056/98 e Resolução RDC nº 23/99, atualmente regulamentados pela Resolução RDC nº 132/03, que estabelece normas para registro de medicamentos específicos e para o cadastro de medicamentos isentos de registro (BRASIL,1998b) (BRASIL, 1999a) (BRASIL, 2003a).

No caso da fitoterapia, ocorreu um fenômeno curioso nas últimas décadas. Em vez de ser substituída pela ciência médica e pela química farmacêutica, ela acabou sendo revitalizada (SIMÕES et al., 1999). Fato que é previsivelmente esperado devido ao grande conflito econômico e social existente na América Latina e em outros continentes. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que cerca de 80% da população mundial fez uso de algum tipo de erva na busca de alívio de alguma sintomatologia dolorosa ou desagradável. Desse total, pelo menos 30% deu-se por indicação médica (CALIXTO, 2000).

Conforme mencionado anteriormente, segundo a legislação em vigor, os medicamentos officinais são os inscritos na Farmacopéia Brasileira em vigor e/ou constantes da listagem de “medicamentos isentos de registros” (BRASIL, 1976).

Os medicamentos fitoterápicos são “aqueles obtidos por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais” (BRASIL, 2004).

As indústrias fabricantes de medicamentos fitoterápicos no país evoluíram muito nos últimos anos, mas poucas concentram seu potencial industrial apenas nesta área. As mesmas têm tanto procurado atender os padrões exigidos pelo Governo, como reconhecer a necessidade de assegurar a qualidade de seus produtos por um “autopoliciamento” e uma auto-regulamentação, implantando seus próprios controles de qualidade e boas práticas de fabricação. O objetivo desta auto-regulamentação é fazer com que os produtos e serviços fornecidos pela indústria sejam os mais seguros possíveis, para que erros no processo de fabricação não venham a afetar o consumidor (SIMÕES et al., 1998).

Os produtos de origem vegetal utilizados como medicamentos necessitam do controle da qualidade tanto de suas matérias-primas (plantas), quanto do produto tecnologicamente acabado (fármaco) (WHO/PHARM,1993). Este controle contribui, sem dúvida, para o tripé eficácia, segurança e qualidade, refletindo por conseqüência, no binômio custo-benefício. Estes princípios são necessários ao desenvolvimento científico e tecnológico dos fitoterápicos e asseguram a melhor aceitação da classe médica, que os prescreve propiciando confiabilidade àqueles que os venham a consumir (GARCIA et al., 1998).

A ANVISA atualmente vem trabalhando com maior ênfase na fiscalização da Indústria Farmacêutica. Conseqüentemente, os fitoterápicos vêm merecendo maior atenção, tendo em vista o crescimento do consumo dos mesmos no Brasil e no mundo. Para isto, inspeções em indústrias que fabricam estes medicamentos são realizadas segundo a Resolução RDC nº 210/03, que define as Boas Práticas

de Fabricação de Medicamentos e institui o Roteiro de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas (BRASIL, 2003b). Esta Resolução, assim como a Lei Federal nº 6.360/76, que “dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos”, não faz nenhuma citação sobre planta medicinal/fitoterápico e de qualquer particularidade sobre este assunto.

No setor farmacêutico há hoje quatro grandes alternativas terapêuticas: produtos patenteados e comercializados pelos grandes laboratórios, em sua grande maioria internacionais; produtos genéricos, produtos homeopáticos e os fitoterápicos. Nos próximos cinco anos, patentes de medicamentos das principais empresas multinacionais vão caducar e cairão no domínio público, tornando possível sua fabricação como genéricos. O fato está preocupando as grandes empresas, que já estão se mobilizando no sentido de procurar alternativas para estender essas patentes por mais dez anos.

Os genéricos entram em produção a partir dos vencimentos das patentes. Por sua própria característica, não são inovadores, pois são cópias de medicamentos que tiveram suas patentes vencidas. Os homeopáticos, em sua grande maioria, não são produzidos por laboratórios e sim formulados de forma personalizada em farmácias de manipulação, porém existem indústrias especializadas na fabricação dos mesmos, e estas, da mesma forma, são passíveis de inspeção sanitária nas mesmas condições.

Nas plantas medicinais é que estão focadas as atenções do setor farmacêutico. As grandes empresas internacionais buscam nas plantas medicinais apenas novas estruturas químicas que serão isoladas e posteriormente sintetizadas para produção em larga escala. Já as empresas do setor fitoterápico olham para as plantas de forma diferenciada, dentro do conceito da Organização Mundial de Saúde, que preconiza o uso de todos os princípios ativos das plantas de forma integral. Este é o grande diferencial entre o fitofármaco (princípio ativo isolado) e o fitoterápico (princípios ativos integrais) (YUNES et al., 2001)

Comercialmente, não é de interesse das empresas internacionais produzir medicamentos fitoterápicos e sim fitofármacos, porque na produção destes se pode embutir custos elevados de pesquisas, fazendo com que produtos que partiram inicialmente de plantas passem a ser sintéticos. Já os fitoterápicos, dentro da essência recomendada pela OMS, passam a ser de interesse

principalmente de empresas menores, que não têm o custo altíssimo das estruturas administrativas de organizações internacionais.

## **I.2- Evolução da normatização da produção e comercialização dos medicamentos fitoterápicos e oficinais no Brasil**

No que diz respeito ao histórico de atos regulamentatórios, os produtos derivados de plantas, que sempre foram consumidos e comercializados no Brasil, nunca receberam a devida importância, bem como nunca foram passíveis de nenhum tipo de controle. Todas as inúmeras tentativas de normatizar as pesquisas e o registro de fitoterápicos foram extra-oficiais.

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica brasileira a partir da expansão comercial das tradicionais boticas, a primeira edição da Farmacopéia Brasileira oficializou a utilização das plantas medicinais como matéria-prima farmacêutica. Na mesma linha, em adição, o governo promoveu a normatização da profissão farmacêutica e de seu exercício no país, aí incluídas as atividades referentes à produção industrial de medicamentos, através do Decreto nº 19.606/31, e de sua regulamentação pelo Decreto nº 20.377/31. O Decreto nº 19.606/31 marca o início formal das atividades de vigilância sanitária no país, bem como prevê a responsabilidade pela fiscalização do exercício da farmácia, e multas a infração do mesmo (BIJOS E PILLAR, 1964).

Especialmente sobre plantas medicinais, os decretos em questão incluíam, no âmbito farmacêutico, *o comércio direto com o consumidor de plantas medicinais de aplicações terapêuticas*. Em capítulo a parte complementava-se essa normatização, estabelecendo tal comércio como privativo de farmácias e ervanarias, exigindo também o acondicionamento das plantas livre da presença de pó e de outros contaminantes. Em seu artigo 76, o Decreto nº 20.377/31 determinava a apreensão e inutilização de plantas medicinais *sob classificações botânicas falsas ou desprovidas de ação terapêutica*, determinação correta, mas que demonstra a antiguidade da confusão conceitual entre os termos *identificação*, mais adequado ao sentido pretendido na legislação, do que o termo *classificação botânica*. Ao final acrescentava listas de produtos que deveriam existir nas farmácias, citando inúmeras drogas e insumos derivados, tais como: abacateiro, abútua, açafraão, ácido gálico, boldo, camomila, cânfora, mirra, ipeca, valeriana e outras (BIJOS E PILLAR, 1964).

Em relação aos procedimentos de registro de medicamentos, aspecto crucial a avaliação pretendida, o Decreto nº 19.606/31 estabeleceu exigência de licença, denominação vigente à época para o expediente hoje referente ao registro, pelo órgão nacional de saúde antes de serem entregues ao consumo para qualquer uso, o mesmo exigindo em relação à abertura e funcionamento de estabelecimentos farmacêuticos. No entanto, este decreto estabeleceu classificação dos medicamentos em *oficinais e especialidades farmacêuticas*, liberando os primeiros da necessidade de licença, ao especificar (art. 30, par. 1º): *os produtos oficinais podem ser preparados e vendidos pelas farmácias e laboratórios farmacêuticos independentes da licença especial*. Sem definir claramente o que seriam tais produtos ou quais os limites dessa liberação e também sem esclarecer critérios para seu controle administrativo e de qualidade, a norma legal abriu uma lacuna que veio confundir progressivamente o setor e se desdobrar em normas posteriores (BRASIL,1931).

O Decreto nº 20.377/31 repetiu exatamente o enunciado anterior, complementando apenas com o artigo 127 que estabeleceu que *os medicamentos oficinais só estarão sujeitos a licenciamento quando modificados em sua composição e vendidos sob denominação diversa das constantes na Farmacopéia* (BIJOS E PILLAR, 1964).

Essa pouca clareza de definições levou a uma certa confusão no mercado, aí incluídos os fitoterápicos, por constarem na Farmacopéia e poderem ser preparados diariamente nas farmácias. Como a tecnologia farmacêutica e a própria farmacologia encontravam-se pouco desenvolvidas na ocasião, a inclusão da espécie vegetal na Farmacopéia talvez expressasse o reconhecimento da ciência da época, porém constitui-se numa forma inadequada de reconhecimento e que perpetuou-se como proposta de oficialidade. Tal conceito se estabeleceu e se difundiu, confundindo produtores e usuários (SIMÕES et al., 1998).

A ausência de um sistema de fiscalização efetivo, associado ao momento de competição acirrada entre as indústrias nacionais, embasadas em fitoterápicos, e as multinacionais, propiciou condições ao surgimento e desenvolvimento de empresas pouco estruturadas, o que levou a fraude e a má qualidade dos produtos, caracterizando a incapacidade dos órgãos governamentais em implantar a legislação na prática. Nesse contexto foram criados:

- Decreto nº 9.810/42, que regulamentava o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina (SNFM) do Departamento Nacional de Saúde e criava também as comissões de Biofarmácia e de Revisão da Farmacopéia (BIJOS E PILLAR, 1964);
- Portaria DNS nº 47/43, que codificou os dispositivos referentes a produtos officinais e especialidades farmacêuticas (BRASIL, 1943a);
- Portaria DNS nº 52/43, que determinou que os produtos officinais, que não constassem do Código Farmacêutico Brasileiro, pudessem ser fabricados de acordo com os dispositivos das farmacopéias estrangeiras e formulários listados (BRASIL, 1943b);
- Decreto nº 20.397/46, que estabeleceu o regulamento do exercício da indústria farmacêutica no Brasil (BIJOS E PILLAR, 1964).

Em 1967, com a expansão do mercado de medicamentos e o surgimento de casos expressivos de efeitos colaterais que demonstravam seus riscos em potencial, o SNFM criou a Portaria nº 22/67, que estabeleceu normas para o emprego das preparações fitoterápicas. Seus onze artigos contemplam a definição de produto fitoterápico e obrigações de apresentação pelo fabricante de dados técnicos sobre a droga, a preparação fitoterápica, a fórmula, indicações terapêuticas, rótulo e bula. A existência de monografia da espécie vegetal na Farmacopéia admite a Portaria, facilita o processo de licenciamento. O contrário, por sua vez, remete o produtor a realização de ensaios farmacológicos e clínicos (BRASIL, 1967). Em suma, é um instrumento de grande valor técnico ainda na atualidade, porém pouco conhecido e muito pouco aplicado.

Durante a década de 70, a Lei Federal nº 6.360/76, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos medicamentos, cosméticos, drogas, insumos, correlatos e outros, e seu decreto regulamentador Decreto nº 79.094/77, não tornaram explícita qualquer citação sobre plantas medicinais, fato que alimenta até hoje a polêmica sobre as interpretações naturalistas que vêem as plantas como alimento ou "produto natural". Sob este rótulo de "produto natural" escondia-se pelo menos dois tipos de preparação: a) um tipo de produto, que por ser de uso tradicional, podia servir a inúmeras finalidades, mais comumente conhecido como "panacéia" e, como tal, não possuía comprovação científica pré-clínica e/ou clínica; e b) aquele que, por ser natural, não apresentava nenhum efeito adverso e, portanto, não necessitava ser investigado toxicologicamente (BRASIL, 1976) (BRASIL, 1977).

Já em relação aos produtos officinais, a Lei os incluiu nos conceitos expressos no artigo 23, em que se mantém o mesmo expediente, agora na forma de isenção de registro. Desse modo, continuaram isentos os *produtos inscritos na farmacopéia e outros códigos aceitos, os solutos concentrados considerados officinais ou aos equiparados aos officinais*, ou seja, exatamente o estabelecido anteriormente na Portaria DNS nº 52/43, mas o que se observava no mercado, na maioria das vezes, eram espécies que não constavam de nenhuma das quatro edições da farmacopéia brasileira (p.ex. *Pfaffia paniculata*, *Spirulina*, *Centella asiática*, *Ginkgo biloba*, etc.) ou em formas igualmente não farmacopéicas. Incluiu-se nesta concepção também a categoria de produtos homeopáticos (inciso II), igualmente passíveis de isenção (BRASIL, 1943b).

Entre os anos 80 e 90, em função do aumento do consumo de plantas medicinais, decorrente do modismo naturalista existente à época, começam a surgir regulamentações setoriais complementares, tais como:

- Portaria DIMED nº 19/81, que determina critérios para obtenção de uma "Aprovação Preliminar de Produto Natural", sem especificar o que ou a que se refere tal documento (BRASIL, 1981);
- Portaria SNVS nº 5/82, que institui um "Certificado de Isenção de Registro de Produto", e que cuja redação era muito sucinta e pouco explicativa (BRASIL, 1982);
- Portaria SNVS nº 19/86, que tornou obrigatório o registro na Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos do Ministério da Saúde (DINAL) das especiarias e ervas destinadas a infusões ou chás, que não contivessem indicações terapêuticas nos rótulos (BRASIL, 1986a);
- Portaria SNVS nº 32/86, que instituiu definição, designação e características para distinguir as especiarias e ervas destinadas a infusões ou chás, usando como critério a presença ou não de indicações terapêuticas nos rótulos (BRASIL, 1986b);
- Portaria SNVS nº 19/92, que proibiu o uso do confrei (*Symphytum officinale* L.) em preparações para uso interno (BRASIL, 1992b);
- Resolução SES/PR nº 19/92, que suspendeu por tempo indeterminado a comercialização de cambará (*Lantana* sp.) tanto "in natura" como sob todas as formas farmacêuticas (BRASIL, 1992a);

As duas últimas normas supracitadas foram resultado de avaliações técnicas referentes à toxicidade dos fitoterápicos, e que demonstraram um amadurecimento no setor e abriram caminho para uma visão crítica geral dos medicamentos de origem vegetal, confrontando a falsa idéia de atoxicidade dos fitoterápicos.

A partir de reuniões entre o Grupo de Estudos de Fitoterápicos (GEPFITO - Portaria SNVS nº 31/94) e seu criador, a Comissão Técnica de Assessoramento em Assuntos de Medicamentos e Correlatos (CRAME), e com o intuito de minimizar e corrigir os erros quanto à comercialização dos produtos fitoterápicos, criou-se a Portaria SNVS nº 123/94, que deu origem a Portaria SVS nº 6/95, que instituiu e normatizou o registro de produtos fitoterápicos no Sistema de Vigilância Sanitária, e que cuja redação baseou-se também em sugestões da Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (ALANAC) (BRASIL, 1994a) (BRASIL,1994b) (BRASIL, 1994c). Esta Portaria, principalmente procurou definir Produto Fitoterápico como medicamento (artigo 1º, capítulo I), criando-se um roteiro técnico completo que deveria ser seguido para que o mesmo atendesse as modernas exigências para medicamentos, desde a matéria-prima, passando pela forma intermediária, até o produto final, e a necessidade de serem desenvolvidos estudos de toxicidade e eficácia terapêutica, sem os quais não se admite que um produto seja consumido (artigo 1º, capítulos II e III da Portaria SVS nº 6/95) (BRASIL, 1995a).

A Portaria nº6 de 1995 representou um avanço na proposta de avaliação regulatória de fitoterápicos, uma vez que determinou a apresentação de documentos completos sobre a segurança e eficácia de fitoterápicos.

Um aspecto inovador foi à determinação de estudos clínicos de bioequivalência, ou testes *in vitro* que comprovassem relação com a biodisponibilidade, exigidos para registro de fitoterápicos similares. A exigência da apresentação de estudos de bioequivalência é, do ponto de vista técnico, bastante importante, pois pressupõe conhecimento das substâncias ativas, a extensão e velocidade de sua absorção. Porém, a determinação de apresentação de estudos de bioequivalência não se demonstra coerente, considerando-se as diferenças existentes entre os fitoterápicos e os medicamentos quimicamente definidos. Os extratos de fitoterápicos são misturas complexas, geralmente com mais de 300 constituintes (BATTHARAM et al., 2002) e, na maioria das vezes,



não se sabe exatamente quais são as substâncias responsáveis pela resposta farmacológica.

A publicação da Portaria 6/1995 foi acompanhada de forte reação negativa e contrária, principalmente dos setores produtivos, o que impediu a implantação da norma e conduziu a uma série de discussões visando à flexibilização da norma de modo a atender aos anseios dos diversos segmentos envolvidos e preservando a saúde da população brasileira (MARQUES, 2000).

Além da resistência do setor produtivo, pode-se apontar outros obstáculos a implantação da Portaria 6/1995, como o número limitado de instituições de pesquisa necessárias para condução de todos os testes solicitados, a ineficiência das agências governamentais de inspeção (PETROVICK et al., 1999).

Também em 1995 o Ministério da Saúde baixou a Portaria SNVS nº 116/95, que tratou da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no preparo de produtos oficinais, e a Portaria nº 19/95 SNVS/MS, referente a complementos nutricionais (BRASIL, 1995b), (BRASIL, 1995c). Para efeito desta Portaria foi definido como Complemento Nutricional o produto elaborado com a finalidade de complementar a dieta cotidiana de uma pessoa saudável, que deseje compensar um possível *déficit* de nutrientes; a fim de alcançar os valores da Dose Diária Recomendada (DDR). Esta Portaria foi revista e publicada em 13/07/95 como Portaria nº 59/95 SNVS/95 (BRASIL, 1995d). Em ambas as versões da Portaria de Complementos Nutricionais são proibidas toda e qualquer expressão de natureza medicamentosa.

Em 1996 foram criadas as normas para o estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos pela Portaria SNVS nº 116/96, cuja redação estabelece um roteiro técnico de elaboração de estudos toxicológicos pré-clínicos e clínicos, complementadas por preceitos gerais para estudos de eficácia terapêutica (BRASIL, 1996).

Posteriormente em 1998, o Ministério da Saúde, através da Portaria nº 665/98, criou a Subcomissão Nacional de Assessoramento em Fitoterápicos (CONAFIT), cujas atribuições eram (BRASIL, 1998a):

- Assessorar a SVS nos assuntos científicos, técnicos e normativos envolvidos na apreciação da eficácia e segurança do uso de produtos fitoterápicos;
- Manifestar-se sobre questões relacionadas a farmacovigilância e ao desenvolvimento de pesquisas clínicas na área de fitoterápicos;

- Subsidiar a SVS na realização de eventos tecnocientíficos, do interesse dos trabalhos da comissão e que concorram para a ampla divulgação de conhecimentos e informações pertinentes ao controle sanitário desses agentes.

Também no ano de 1998 foram revogadas pela Portaria SNVS nº 519/98, as Portarias nº 19 e 32/86, isto porque as mesmas, ao contrário da primeira, que ampliou conceitos delimitadores da interface entre o uso alimentício e o terapêutico das plantas, ao tentarem normatizar essa questão para plantas destinadas à infusão, acabaram confundindo o setor, colocando apenas a indicação de propriedades terapêuticas como ponto delimitador, o que acabou deslocando o registro e comércio como alimentos, grande parte dos fitoterápicos, em função das facilidades e rapidez no processo de registro e no maior número no ponto de vendas (BRASIL, 1998c)

Com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Lei Federal nº 9782/99), foram publicadas a Resolução RDC nº 132/03 e a Resolução RDC nº 17/00 (BRASIL, 1999b) (BRASIL, 2001). A primeira, regulamentando o cadastro dos medicamentos isentos de registro, definidos anteriormente pela Portaria nº 1.056/98 e Resolução RDC nº 23/99. A segunda foi criada com objetivo de atualizar a norma regulamentadora sobre fitoterápicos (Portaria SVS nº 6/95), tornando-a mais flexível, ou seja, viabilizando sua aplicação sem perder de vista a proteção da saúde da população.

A principal mudança apresentada pela Resolução RDC 17/2000 foi à incorporação do conceito de fitoterápicos tradicionais, que foi a maneira encontrada de se flexibilizar a antiga norma.

As exigências para registro de fitoterápicos novos permaneceram, em seu conteúdo, semelhantes à Portaria 6/1995, mantendo as determinações de apresentação de estudos completos de segurança e eficácia para estes produtos.

Com relação aos medicamentos fitoterápicos similares, uma modificação foi o abandono da exigência de apresentação de estudos de bioequivalência que, ao contrário de representar um retrocesso, situa a norma de acordo com o conhecimento corrente sobre fitoterápicos e respeita as dificuldades impostas pela grande diversidade de componentes presentes nos extratos.

Os medicamentos fitoterápicos podem ser considerados como tradicionais, e desta forma, se beneficiar com um critério de avaliação para concessão de registro mais flexível, através de três possibilidades (BRASIL, 2001):

- a) Presença no anexo I da RDC 17/2000;
- b) Pontuação bibliográfica atingindo, no mínimo 6,0 pontos, de acordo com pontuação descrita na Resolução RDC 17/2000;
- c) Apresentação de levantamento bibliográfico amplo que atenda a critérios específicos.

A primeira das situações para que um medicamento fitoterápico seja considerado tradicional é a inclusão na relação do anexo I da RDC 17/2000. Nesta categoria encontram-se listadas 13 plantas constantes de todas as referências de boa qualidade e várias delas com margem de eficácia e segurança já estabelecidas. Esta situação é um avanço, por ser o reconhecimento oficial de que diversas plantas possuem informações suficientes para registro sem maiores questionamentos (MARQUES, 2000).

Para que o medicamento seja registrado como medicamento fitoterápico tradicional através de escala de pontuação bibliográfica, é necessário que este atinja 6 pontos a partir de uma escala aonde as publicações são valoradas entre 0,5 e 3 pontos. A cada citação em uma das bibliografias mencionadas no anexo II da RDC 17/2000 há uma atribuição de pontos específica. As bibliografias constantes do anexo II da RDC 17/2000 são divididas nos grupos I, II e III (BRASIL,2001a).

A presença da matéria-prima vegetal em bibliografias do grupo I conferem ao produto 3 pontos em favor de seu registro. As bibliografias do grupo I são fontes de referência de instituições governamentais, como a Comissão E do governo alemão, ou supra-governamentais, como OMS e ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*). Os livros agrupados nesta categoria apresentam aproximadamente 300 monografias que endossam as propriedades terapêuticas das plantas e no caso da Comissão E, há ainda a presença de 127 monografias ou que contradizem as propriedades divulgadas das plantas ou não as endossam (MARQUES,2000).

As bibliografias constantes do grupo II são bibliografias consideradas confiáveis, produzidas por entidades associativas, como as monografias da *American Herbal Pharmacopoea*, mas que não são representantes da visão governamental daquele país (MARQUES,2000). Dentre as monografias do grupo

II há ainda a presença de publicações governamentais, como a Farmacopéia do Caribe e a publicação da *Agence du Medicament*, francesa. Uma observação valiosa que se pode fazer quanto às bibliografias presentes neste grupo é a aceitação de monografias contendo informações etnofarmacológicas ou de estudos pré-clínicos e clínicos obtidas por pesquisadores credenciados pelo CNPq ou equivalente. É importante esta abertura por demonstrar reconhecimento oficial pela produção científica realizada no país, e algumas vezes financiada pelo próprio governo.

As bibliografias do grupo III são bastante diversas variando desde publicações acadêmicas, como o PDR, até publicações governamentais como a publicação da ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). As referências "Farmácias Vivas" e "270 Plantas medicinais Ibero-americanas", foram propostas como forma de não se prender apenas às plantas européias. Estas referências compreendem aproximadamente 600 espécies vegetais (MARQUES, 2000).

Além das referências expressamente listadas no anexo II da RDC 17/2000 são aceitas, com valoração de 0,5 pontos, citações em outras publicações tecnocientíficas não citada nas listas anteriores.

Um aspecto importante apresentado pela Resolução RDC 17/2000 é a possibilidade da avaliação de um medicamento como tradicional atribuindo-lhe pontuação com relação a eficácia e segurança, desde que estes estudos tenham sido realizados por centros credenciados pelo Conselho Nacional de Saúde. Esta medida é válida por permitir a utilização de teses e trabalhos acadêmicos que, de outra forma, ficariam restritos às bibliotecas e assim são utilizados pelos setores produtivos, gerando uma possível aproximação entre o meio acadêmico, gerador de conhecimento, e as indústrias, que teriam suporte tecnológico.

A terceira possibilidade de avaliação de medicamento como fitoterápico tradicional é a apresentação de amplo levantamento bibliográfico, com informações etno-farmacológicas, de utilização, publicações indexadas. Estas informações bibliográficas são analisadas de acordo com critérios de ausência de risco tóxico pelo usuário, ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, indicação de uso episódico ou para curtos períodos de tempo, coerência entre as indicações terapêuticas propostas, indicação para doenças consideradas leves e com finalidade profilática, comprovação de uso seguro por mais de dez anos. Estes critérios são propostos pela OMS como forma de aceitar-se a

tradicionalidade de um produto e foram aceitos pelo Ministério da Saúde brasileiro (MARQUES, 2000), exceto o prazo de dez anos de uso seguro para reconhecimento, um prazo subjetivo. Porém não poderia ser de outra maneira, uma vez que qualquer outro prazo que fosse estipulado também estaria sujeito aos mesmos questionamentos (MARQUES, 2000).

Em agosto de 2003, a ANVISA publicou a Resolução RDC nº 210 cuja redação estabelece as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, bem como traz, em um de seus anexos, um roteiro orientativo de inspeção para estabelecimentos que exerçam tal atividade. E é nesse contexto que este instrumento normativo vem sendo utilizado para a realização de inspeções nas Indústrias de Medicamentos Fitoterápicos e Oficinas existentes no Estado do Rio de Janeiro.

Em 18 de março de 2004 foi publicado um novo instrumento regulamentatório para registro de medicamentos fitoterápicos. Este instrumento traz um esboço da tendência que o cenário regulatório brasileiro está tomando. Inicialmente verifica-se na Resolução RDC nº 48 um maior detalhamento quanto aos procedimentos administrativos, medidas pré e pós-registros e instruções processuais.

Do ponto de vista técnico observa-se à manutenção da flexibilização de modo a facilitar a adequação do setor produtivo às normas regulamentares. Esta flexibilização pode ser verificada na permanência dos fitoterápicos tradicionais, com a possibilidade de registro apenas com documentação bibliográfica. Esta idéia é reforçada a partir da leitura da frase “Caso o medicamento integre a lista do Anexo I deste Regulamento, nas condições ali definidas, não há necessidade de validar as indicações terapêuticas e a segurança de uso. Esta é uma sistemática simplificada de registro, onde devem ser respeitadas integralmente as especificações citadas...” (BRASIL,2004).

## **II. OBJETIVO**

---

### **II.1. Geral:**

Avaliar o perfil tecnológico das indústrias fabricantes de medicamentos fitoterápicos, bem como de medicamentos oficinais (isentos de registro) do Estado do Rio de Janeiro, e suas adequações frente a legislação regulatória do setor.

### **II.2. Específicos:**

Avaliar a situação atual e o comportamento das indústrias fabricantes de medicamentos fitoterápicos, bem como de medicamentos oficinais (isentos de registro) do Estado do Rio de Janeiro, quanto às adequações realizadas para o cumprimento do instrumento legal e normativo vigente, utilizado para as inspeções sanitárias em estabelecimentos com estas atividades.

Avaliar a aplicabilidade e a correlação do instrumento utilizado para inspeções sanitárias em estabelecimentos fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais, com a legislação referente ao registro destes produtos.

Estimar o possível impacto, em termos de saúde pública, da situação de adequação as Boas Práticas de Fabricação destas empresas; consideradas aparentemente de “pequeno impacto”, considerando os riscos atribuídos a estas classes de produtos.

### **III. METODOLOGIA**

---

#### **III.1 Geral**

##### **III.1.1- Base de dados**

Foram utilizados os processos administrativos existentes de cada empresa estudada no Centro de Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro. Os mesmos eram constituídos por toda documentação legal da empresa desde o início de suas atividades, bem como das plantas arquitetônicas e relatórios de inspeções sanitárias realizadas, indicando a situação das mesmas em termos de adequação as Boas Práticas de Fabricação e regulamentação dos produtos por elas comercializados.

##### **III.1.2- Definições operacionais**

Foram consideradas todas as empresas situadas no Estado do Rio de Janeiro, que realizavam a atividade de fabricação e/ou fracionamento de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

##### **III.1.3- Levantamento de dados**

Após a estruturação organizacional da Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro, foram estabelecidas, pelo Setor de Medicamentos do Departamento de Fiscalização de Medicamentos e Afins do Centro de Vigilância Sanitária do Estado, inspeções sanitárias baseadas nas linhas de atividades exercidas pelas empresas.

Nessa ótica, a partir do estudo dos processos administrativos existentes para cada empresa no Centro de Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro, e das informações disponibilizadas pela ANVISA, foi realizado um levantamento de dados objetivando o conhecimento do quantitativo de empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais existentes (48 empresas), bem como a situação das mesmas frente à legislação vigente, no que tange as exigências de adequação da planta produtiva e/ou atendimento de requisitos técnicos/tecnológicos.

##### **III.1.4- Organização dos dados**

Os dados foram organizados com auxílio de tabelas e gráficos, demonstrando o quantitativo atual de empresas fabricantes de medicamentos

fitoterápicos e oficinais encontradas em nosso parque industrial, o comportamento das mesmas frente às adequações realizadas, a partir da implementação das legislações regulamentatórias da área e as principais características e pontos críticos observados segundo as variáveis adotadas.

### **III.1.5- Variáveis adotadas**

As empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais encontradas em nosso parque industrial foram classificadas quanto as seguintes variáveis: localização por macro-regiões do Estado do Rio de Janeiro, porte da empresa, atividades exercidas e categorias de produtos fabricados.

### **III.1.6- Análise dos dados**

Os dados foram analisados a partir da correlação entre as variáveis adotadas, o quantitativo de empresas existentes, os pontos críticos encontrados, as adequações realizadas, o número de inspeções e a situação atual encontrada.

## **III.2- Específica**

### **III.2.1- Avaliação da aplicabilidade das legislações da área**

A partir dos mesmos processos administrativos, resgataram-se os últimos relatórios de inspeção obtidos. Com a avaliação tornou-se possível não só o levantamento da situação atual em que se encontravam as indústrias de medicamentos fitoterápicos e de medicamentos oficinais existentes no Estado do Rio de Janeiro, como a avaliação da própria aplicabilidade da Resolução RDC nº 132/03, Resolução RDC nº 48/04 e da Resolução RDC nº 210/03, a partir de pontos críticos apontados pelos próprios técnicos.

### **III.2.2- Avaliação de denúncias**

Foi efetuado estudo baseado nos dados obtidos a partir do levantamento das denúncias recebidas e apuradas pelo Setor de Medicamentos do Centro de Vigilância Sanitária durante o período de janeiro de 2002 a abril de 2004, relacionadas a estas classes específicas de medicamentos, de forma a confrontar as mesmas, com a maior ou menor incidência de não conformidades nas empresas avaliadas.



## IV. RESULTADOS OBTIDOS E DISCUSSÃO

---

Atualmente no Estado do Rio de Janeiro existem 189 indústrias de medicamentos, incluindo as indústrias farmoquímicas e as importadoras e distribuidoras que realizam o fracionamento de produtos. Neste universo, a partir da análise dos processos administrativos de cada empresa existente no Setor de Medicamentos de CVS/SES/RJ e dos registros de produtos concedidos a cada uma das mesmas, foram identificadas 48 empresas com atividades relacionadas a fabricação e/ou fracionamento e distribuição de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado (Gráfico 1)

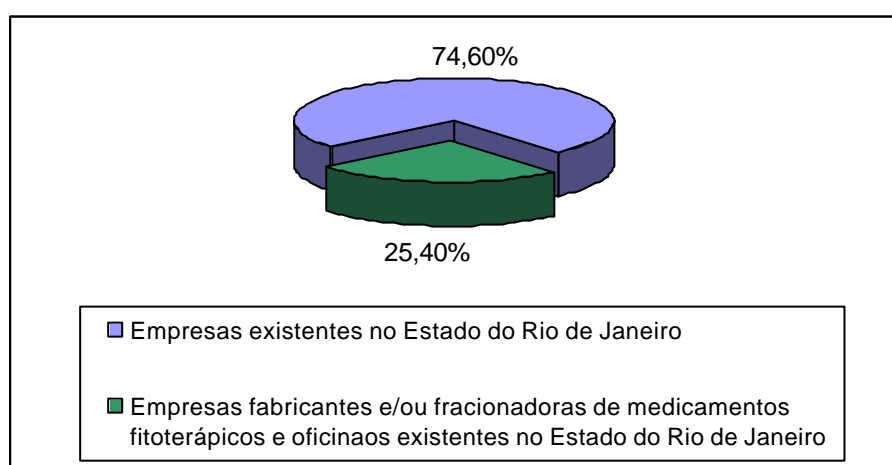


Gráfico 1: Universo de empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais existentes no Estado do Rio de Janeiro

### IV.1 – Distribuição geográfica das empresas produtoras de fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro:

Considerando a variável localização por região (Figura 1), e a partir dos endereços constantes dos processos administrativos de cada empresa fabricante e/ou fracionadora de medicamentos fitoterápicos e oficinais analisados, foi observada a distribuição das mesmas da seguinte forma:

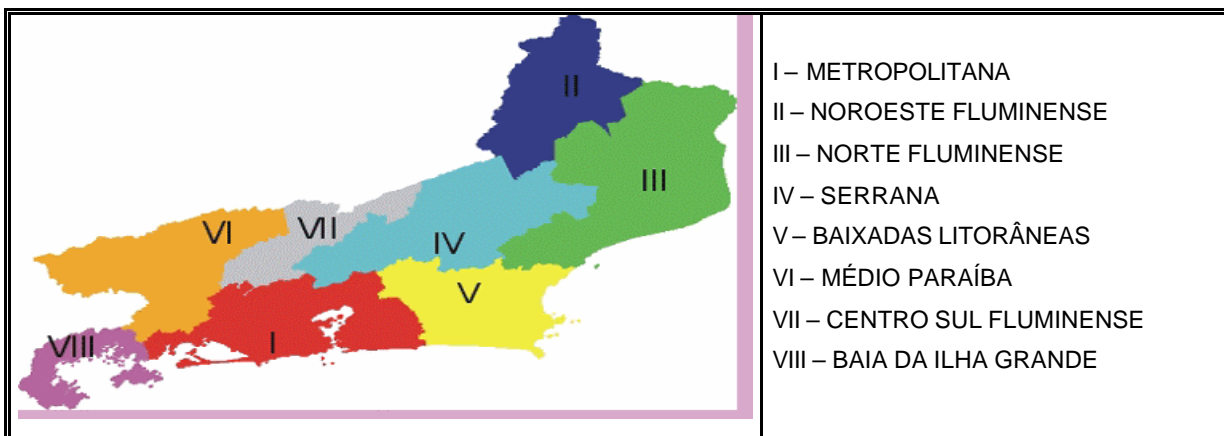


Figura 1: Divisão do Estado do Rio de Janeiro por regiões

#### IV.1.1 - Região Metropolitana:

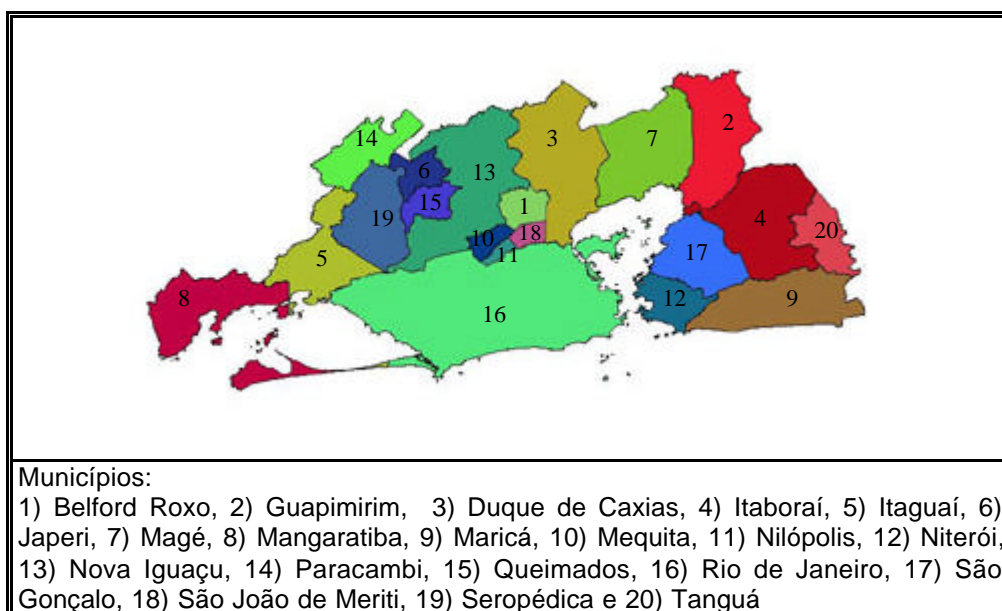


Figura 2: Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Região Metropolitana

Na região Metropolitana, que compreende 20 municípios do Estado (Figura 2), foram localizadas trinta e seis empresas exercendo as atividades em questão, sendo que 77% localizadas no próprio Município do Rio de Janeiro. Este quantitativo representa a quase totalidade destas empresas, e a proximidade a um centro de referência em termos de informação e conhecimento, assim como do próprio CVS/SES/RJ, indicaria, a princípio, um potencial para maior adequação destas empresas. Os seguintes produtos eram fabricados por estas empresas (Tabela 1):

Município	Empresa	Produtos Fabricados
Rio de Janeiro	I	Castanha da Índia, <i>Ginkgo Biloba</i> , outras classes de medicamentos (Analgésicos, Anestésicos, Ansiolíticos, Antialérgicos, Anti-hipertensivos, Antineoplásico, Antibióticos, Antiparkinsonianos, Imunossupressores, etc)
	II	Cloreto de Magnésio (tabletes), outros (produtos homeopáticos)
	III	Insumos vegetais (tinturas)
	IV	<i>Cereus brasiliensis</i>
	V	Água Boricada, Água Destilada, Álcool Iodado, Amônia, Benzina, Bicarbonato de Sódio, Cloreto de Sódio, Enxofre, Formol, Glicerina, Mel Rosado, Pasta d'água, Pedra Hume, Tintura de Iodo, Vaselina
	VI	<i>Cassia angustifolia</i> + associações, Valeriana, outras classe de medicamentos (Antiarrítmicos)
	VII	Água de melissa, Pasta d'água, Tintura de boldo, Tintura de Jurubeba, outros (produtos homeopáticos)
	VII	Insumos vegetais (tinturas)
	IX	Jurubeba, Castanha da Índia composta, outros (anestésico odontológico)
	X	<i>Hedera helix</i> – expectorante fitoterápico, <i>Ginkgo biloba</i> , outras classes de medicamentos (Ansiolítico, Antidepressivos, Anticoncepcionais, Anti-histamínicos, Antimicóticos, Antiviróticos, Corticóides, Suplementos minerais, Vitaminas, etc)
	XI	<u>Tinturas</u> : alcachofra, algodoeiro, alho, arnica, berinjela, boldo, calêndula, camomila, capim, limão, carqueja, cáscara sagrada, castanha da Índia, chapéu de couro, confrei, erva cidreira, erva de São João, espinheira Santa, eucalipto, fucus, funcho, gengibre, marapuama, mulungu, quebra pedra, tanchagem, valeriana; <u>Chás</u> . Capim limão, Citronela e Erva cidreira
	XII	Elixir de Inhamé ( <i>Colocasia antiquorum</i> )
	XIII	Água de Melissa, Água de Rosa, Água Flor de Laranjeira, Água Inglesa, Tintura de Jalapa, outros (Antissépticos, Supositórios Expectorantes, Vitaminas, Alimentos, Cosméticos e Saneantes)
	XIV	Alcachofra composta, Ginseng composto, outros (Antibióticos, Anti-hipertensivos, Anti-hipertensivos, Antimicóticos, Anti-inflamatórios, Antiulcerosos, Antiviróticos, Cardiotônicos)
	XV	<i>Cariniana brasiliensis</i> , <i>Ginkgo Biloba</i> , outros (borato de sódio, isoflavonas, produtos homeopáticos)
	XVI	Água Boricada Água Destilada Álcool Iodado Amônia Benzina Bicarbonato de Sódio Cloreto de Sódio Enxofre Formol Glicerina Mel Rosado Pasta d'água Pedra Hume Tintura de Arnica Tintura de Iodo Vaselina outros (cosméticos)
	XVII	Passiflora + Boldo + Espinheira Santa, outros (analgésicos, antihipertensivos)
	XVIII	Castanha da Índia, <i>Ginkgo Biloba</i> , Guaraná (comprimido), outros (Antiparasitários Antiulcerosos, Escabícidas, Cosméticos e Alimentos)
	XIX	Cynara, Nozes de malva, Passiflora, Crataegus,

		Scolymus l., outros (Antibióticos, Antiparasitários Anti-sépticos intestinais e antidiarréicos, Estrogênios conjugados, Expectorantes, Produtos com ação sobre o sistema urinário)
	XX	Alcachofra composta, Alcachofra pura, Elixir de Nogueira, outros (Analgésico, Antiácidos, Antiparasitários, Antiulcerosos, Descongestionante nasal, Expectorantes, Rubefacientes)
	XXI	Ác Bórico pó, Água Boricada 3%, Água Flor de Laranjeiras, Água Oxigenada 10V, Água vegeto-mineral, Água destilada, Amônia, Azul de metileno, Bicarbonato de Sódio, Cloreto de Magnésio, Enxofre pó, Glicerina, Mel rosado, Papaverina, Pasta d'água, Pedra Hume, Permanganato de Potássio, Pomada de Basilicão, Pomada de Beladona, Solução fisiológica, Solução Iodada, Solução Violeta Genciana, Tintura de arnica, Tintura de boldo, Tintura de iodo, Vaselina, outros (Vitaminas, bactericida tópico, Cosméticos)
	XXII	Tintura de boldo, tintura de berinjela, pomada de arnica, outros (cosméticos)
	XXIII	Extrato de Ginkgo Biloba, Extrato Lipidoesterólico de <i>Serena repens</i> , Extrato seco de <i>Valeriana officinalis</i> , <i>Vitis vinifera</i> , outros (Antianêmicos Antiarrítmicos Antibióticos Antiinflamatórios Antiulcerosos Antiviróticos Neurotônicos Antifibrinolíticos Anti-hipertensivos Antieméticos, Broncodilatadores Imunoestimulantes e Vitaminas)
	XXIV	Água de Alibur, Água Oxigenada 10v, Água vegeto mineral, Glicerina Limonada, Purgativa, Solução tintura de iodo, Vaselina.
	XXV	Alcachofra, Cáscara Sagrada, Castanha da Índia, Centella asiática, Crataegus <i>Oxyacantha</i> L., Erva de São João, Garra do Diabo, Ginkgo Biloba, Ginseng, Kawa kawa, Passiflora extrato seco, Salix Alba, Semente de uva, Sene, <i>Tanacetum parthenium</i> , outros (vitaminas e suplementos alimentares)
	XXVI	<i>Peumus boldus</i> , <i>Peumus boldus</i> + <i>Solanum paniculatum</i> , outros Antissépticos, Expectorantes, Profiláticos da cárie, Extrato de Levedo de Cerveja)
	XXVII	Alcachofra, <i>Cereus barsilienses</i> , <i>Syzygium jambolanum</i> , outros (antitérmicos, analgésicos, escabicidas, colírios, expectorante)
	XXVIII	Água Boricada, Amônia, Bicarbonato de sódio, Glicerina, Limonada Purgativa, Vaselina (sólida e líquida), Água vegeto mineral, Violeta genciana, Pedra hume, Permanganato de potássio, Enxofre, Água Oxigenada 10v, outros (cosméticos)
Duque de Caxias	XXIX	Ginko Biloba , outros (Anti-hipertensivos e Diuréticos)
	XXX	Agar-Agar, Guaraná, Cáscara Sagrada, Alcachofra, Boldo, Carqueja, Castanha da Índia, Catuaba, Centella Asiática, Espinheira Santa, Passiflora, Quebra Pedra, outros (Alimentos)
Niterói	XXXI	<u>Tinturas:</u> Berinjela, Boldo, Carobinha, Cipó

		cabeludo, Espinheira Santa, Ipê Roxo, Mastruço, Mulungú e Passiflora; <u>Xarope</u> (mel, agrião, assa-peixe, eucalipto, guaco, mastruço e poejo); <u>Creμες</u> : Creme de arnica, Creme de calêndula; <u>Cápsulas de compostos vegetais</u> : Aroeira, Artemísia, Agoniada e Malva; Bardana, Chapéu de couro e Carobinha; Berinjela; Capim limão, Maracujá, Melissa, Mulungú e Valeriana; Cáscara sagrada, Sene, Carqueja e Jalapa; Cavalinha, Chapéu de couro e Guaçatonga; Centella asiática, Fucus, Cavalinha, Alcachofra e Ginkgo biloba; Chapéu de couro, Erva do bicho, Castanha da índia, Ginkgo biloba; Erva baleeira, Guaçatonga, Ipê Roxo, Espinheira Santa e Pau pereira; Ginkgo biloba, Ipê roxo e Catuaba; Jurubeba, Pau pereira, Boldo e Chapéu de couro; Marapuama, Guaraná, Noz de cola, Catuaba e <i>Pfáfia Paniculata</i> ; Pacová, Ipê Roxo e Erva Baleeira; Pariparopa, Jurubeba, Erva tostão, Chapéu de couro e Bardana; Pata de vaca, Jambolão, Pedra Hume Caá e Chapéu de couro; Pau pereira, Carqueja, Dente de Leão, Alcachofra e Salsaparrilha; Pau pereira, Fucus, Cáscara Sagrada, Cavalinha, Carqueja e Centella; Quebra-pedra, Bardana, Cana do brejo e Zedoária; Salsaparrilha, Chapéu de couro, Estigma de milho, Bardana e Quebra pedra
	XXXII	Tintura de boldo, tintura de berinjela, titura de mulungú, tintura de bardana, tintura de espinheira santa, pomada de arnica, pomada de própolis.
Nova Iguaçu	XXXIII	Água Boricada, Amônia, Benzina retificada, Bicarbonato de sódio, Glicerina, Limonada Purgativa, Tinturas de arnica, Tintura de boldo, Tintura de iodo, Vaselina (sólida e líquida), Violeta genciana, Pedra hume, Permanganato de potássio, Enxofre, Água Oxigenada 10v, outros (vitaminas e cosméticos)
São Gonçalo	XXXIV	Água Boricada, Bicarbonato de sódio, Glicerina, Vaselina (sólida e líquida), Pedra hume, Permanganato de potássio, Enxofre, Água Oxigenada 10v
	XXXV	Água Boricada, Amônia, Bicarbonato de sódio, Glicerina, Limonada Purgativa, Tintura de iodo, Vaselina (sólida e líquida), Pedra hume, Permanganato de potássio, Enxofre, Água Oxigenada 10v, outros (antissépticos)
	XXXVI	Água Boricada, Bicarbonato de sódio, Glicerina, Tintura de iodo, Vaselina (sólida e líquida), Pedra hume, Permanganato de potássio, Enxofre, Água Oxigenada 10v, outros (antissépticos)

Tabela 1: Produtos fabricados pelas empresas da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro

#### IV.1.2 - Noroeste Fluminense:

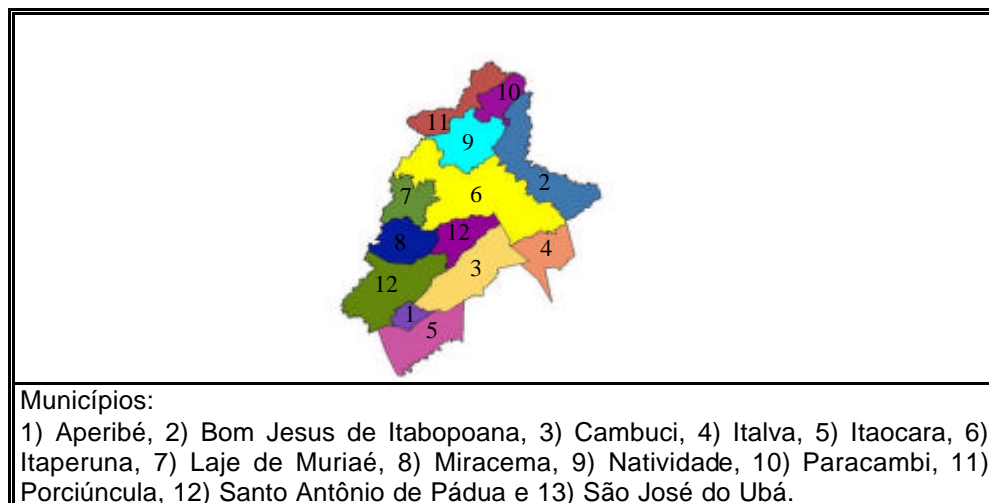


Figura 3: Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Noroeste Fluminense

Nesta Região (Figura 3) não existe cadastrada junto ao CVS/SES/RJ, nenhuma empresa exercendo as atividades de fabricação e/ou fracionamento de medicamentos fitoterápicos e oficinais. Como consequência, denúncias referentes às empresas, pretensamente sediadas nesta região, representam claramente a incidência de atividades ilegais de grave impacto em termos de saúde pública.

#### IV.1.3 - Norte Fluminense:

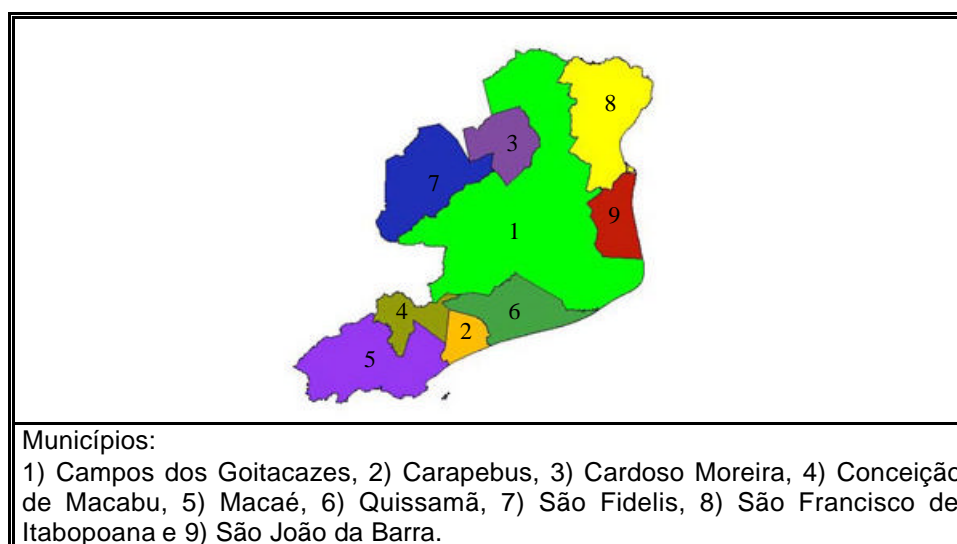


Figura 4: Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Norte Fluminense

Nesta região com nove municípios (Figura 4), foram identificadas apenas duas empresas, sendo uma no Município de Campos dos Goytacazes e outra em

Conceição de Macabu. Cabe ressaltar que ambas não possuíam processos administrativos junto ao CVS/SES/RJ e sequer possuíam Autorização de Funcionamento para atividades relacionadas a fabricação de medicamentos, ou seja, vinham funcionando clandestinamente. As mesmas foram identificadas e inspecionadas após o recebimento de denúncias. Os produtos fabricados por estas empresas se encontram listados na Tabela 2.

Município	Empresa	Produtos Fabricados
Campos dos Goytacazes	XXXVII	Cápsulas: Valeriana, Cáscara sagrada, Sene, Chapéu de couro, <i>Centella asiática</i> , Fucus, Cavalinha, Alcachofra, <i>Ginkgo biloba</i> , Castanha da índia, Quebra pedra, outros (cosméticos)
Conceição de Macabu	XXXVIII	<u>Tinturas:</u> alcachofra, alecrim, alho, arnica, barbatimão, berinjela, boldo, calêndula, camomila, cáscara sagrada, castanha da índia, catuaba, espinheira santa, eucalipto, fucus, funcho, gengibre, <i>Ginkgo biloba</i> , valeriana; <u>Cápsulas:</u> <i>Ginkgo biloba</i> , espinheira santa, castanha da índia; <u>Pomadas:</u> Arnica, Calêndula, Hamamelis; Outros (cosméticos e alimentos)

Tabela 2: Produtos fabricados pelas empresas da Região Norte Fluminense do Estado do Rio de Janeiro

#### IV.1.4 - Região Serrana:

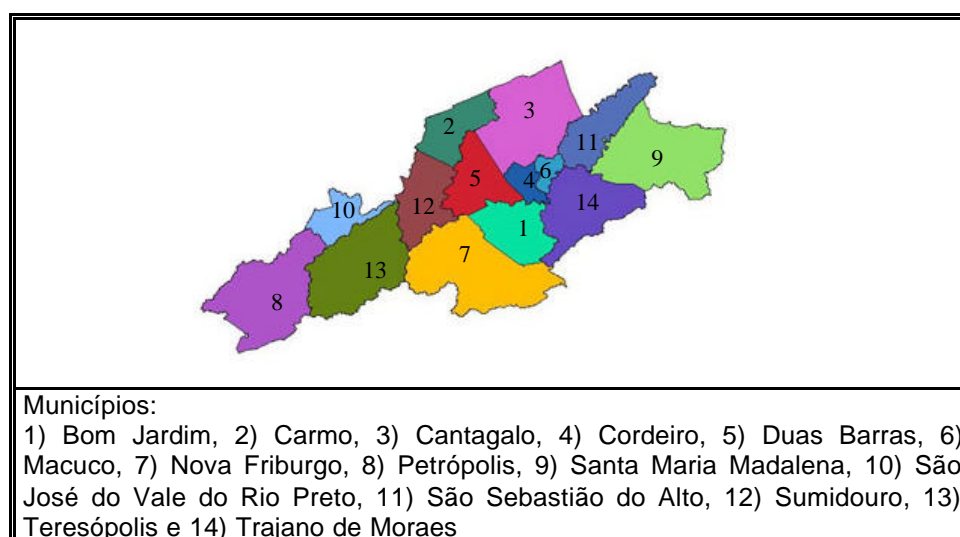


Figura 5: Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Região Serrana

A região é formada por 14 municípios (Figura 5), dos quais apenas três possuem empresas com as atividades em questão: Nova Friburgo (2 empresas),

Bom Jardim (1 empresa) e Teresópolis (1 empresa). Nestas empresas, os seguintes produtos listados na Tabela 3 se enquadravam nesta categoria.

Município	Empresa	Produtos Fabricados
Nova Friburgo	XXXIX	Água oxigenada 10v, Álcool 70, Álcool absoluto, Álcool iodado, Amônia, Enxofre, Pomada de beladona, PVPI, Sol. antimicótica, Sol. fisiológica, Tintura de iodo, Vaselina, outros (cosméticos)
	XL	Ácido bórico, Água destilada, Água oxigenada 10v, Álcool canforado, Álcool iodado, Amônia, Bicarbonato de Sódio, Elixir paregórico, Enxofre, Glicerina, Limonada purgativa, Pasta d'água, Pedra hume, Pomada de beladona, PVPI, Solução fisiológica, Sulfato de Magnésio, Tintura de iodo, tintura de arnica, Vaselina, Violeta genciana, outros (cosméticos)
Bom Jardim	XLI	Ácido bórico, Água destilada, Água oxigenada 10v, Álcool canforado, Álcool iodado, Amônia, Benzina retificada, Bicarbonato de Sódio, Elixir paregórico, Enxofre, Glicerina, Limonada purgativa, Mel rosado, Mel rosado boratado, Pasta d'água, Pedra hume, Pomada de beladona, PVPI, Sal de Glauber, Soro fisiológico, Sulfato de Magnésio, Tintura de iodo, tintura de arnica, Vaselina, Violeta genciana, outros (cosméticos e saneantes)
Teresópolis	XLII	<u>Tinturas:</u> alcachofra, alecrim, alfafe, algodoeiro, alho, arnica, barbatimão, berinjela, boldo, calêndula, camomila, cana do brejo, capim, limão, carqueja, cáscara sagrada, castanha da índia, catuaba, cavalinha, centella asiática, chapéu de couro, chicórea, cipó cabeludo, confrei, dente de leão, erva cidreira, erva mace, erva de são joão, espinheira santa, eucalipto, fucus, funcho, gengibre, <i>Ginkgo biloba</i> , graviola, guaco, guaraná, hamamelis, hipérico, hortelã, Ipê roxo, limão, maracujá, marapuama, mulungu, panasséia, pata de vaca, pedra hume, picão, porangaba, quebra pedra, quina, romã, sabugueiro, saião, sene, sete sangrias, tanchagem, tomilho, umbaúba, urucum, valeriana; <u>Compostos vegetais:</u> Analgésico, Antianêmico, Antiasmático, Antidepressivo, Antidiabético, Antiflatulência, Antigripal, Antiinflamatório, Antistress, Calmante, Cardiotônico, Circulatório, Depurativo, Emagrecedor, Energético, Expectorante, Renal, Vermífugo, <u>Xaropes:</u> Antianêmico, Antiasmático, Antigripal, Calmante, Expectorante, <u>Pomadas:</u> Antiviligo Arnica, Bardana, Calêndula, Confrei, Hamamelis, <u>Chás:</u> Capim limão, Citronela, Erva cidreira

Tabela 3: Produtos fabricados pelas empresas da Região Serrana do Estado do Rio de Janeiro



#### IV.1.5 – Demais Regiões:

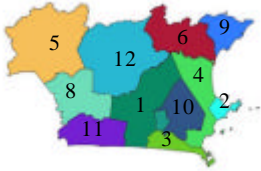
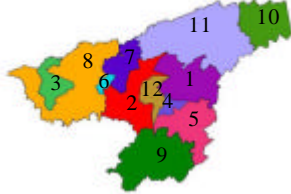
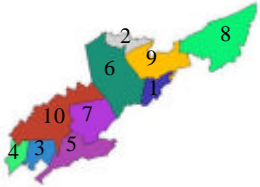

<p style="text-align: center;"><b>BAIXADAS LITORÂNEAS</b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>MÉDIO PARAÍBA</b></p> 
<p>Municípios:</p> <p>1) Araruama, 2) Armação dos Búzios, 3) Arraial do Cabo, 4) Cabo Frio, 5) Cachoeira de Macacu, 6) Casemiro de Abreu, 7) Iguaba, 8) Grande Rio Bonito, 9) Rio das Ostras, 10) São Pedro da Aldeia, 11) Saquarema e 12) Silva Jardim</p>	<p>Municípios:</p> <p>1) Barra do Piraí, 2) Barra Mansa, 3) Itatiaia, 4) Pinheiral, 5) Piraí, 6) Porto Real, 7) Quatis, 8) Resende, 9) Rio Claro, 10) Rio das Flores, 11) Valença e 12) Volta Redonda</p>
<p style="text-align: center;"><b>CENTRO SUL FLUMINENSE</b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>BAIA DA ILHA GRANDE</b></p> 
<p>Municípios:</p> <p>1)Areal, 2)Comendador Levy Gasparim, 3)Engenheiro Paulo de Frontim, 4)Mendes, 5)Miguel Pereira, 6)Paraíba do Sul, 7)Paty do Alferes, 8)Sapucaia, 9)Três Rios e 10)Vassouras</p>	<p>Municípios:</p> <p>1) Angra dos Reis e 2) Parati</p>

Figura 6: Divisão das grandes áreas municipais do Estado do Rio de Janeiro: Baixadas Litorâneas, Médio Paraíba, Centro Sul Fluminense e Baía da Ilha Grande.

Nas Regiões do Médio Paraíba (12 municípios), Baixadas Litorâneas (12 municípios), Centro Sul Fluminense (10 municípios) e Baía da Ilha Grande (2 municípios), foram encontradas seis empresas com atividades relacionadas à fabricação de fitoterápicos ou produtos oficinais (Figura 6). As mesmas foram agrupadas visto o reduzido quantitativo de produtos por elas fabricados (Tabela 4).

Município	Empresa	Produtos Fabricados
Saquarema (01)	XLIII	Água Boricada 3%, Bicarbonato de sódio, Tintura de arnica, Tintura de boldo, Tintura de berinjela, tintura de maracujá, tintura de própolis, pedra hume, enxofre pó, outros (alimentos)
Volta Redonda (01)	XLIV	Água Boricada 3%, Água de alibur, Água destilada, Água Oxigenada 10v, Álcool iodado 0.1%, Amônia diluída, Bicarbonato de sódio, Enxofre pó, Glicerina, Mel rosado, Pasta d'água, Pedra hume, Sal de formaldeído, Sulfato de magnésio, Tintura de arnica, Tintura de iodo 2%, Vaselina líq, Vaselina sólida, Violeta gensiana 2%., outros (cosméticos)
Resende (02)	XLV	Água Boricada 3%, Água de alibur, Água destilada, Água Oxigenada 10v, Álcool iodado 0.1%, Amônia diluída, Bicarbonato de sódio, Enxofre pó, Glicerina, Mel rosado, Pasta d'água, Pedra hume, Tintura de arnica, Tintura de iodo 2%, Vaselina líq, Vaselina sólida, Violeta gensiana 2%., outros (cosméticos)
	XLVI	Água Boricada, Água Destilada, Álcool iodado, Amônia, Benzina, Bicarbonato de Sódio, Cloreto de Sódio, Enxofre, Formol, Glicerina, Mel Rosado, Pasta d'água, Pedra Hume, Tintura de Arnica, Tintura de Iodo, Vaselina, outros (cosméticos)
Areal (02)	XLVII	Acido bórico, Água destilada, Água oxigenada 10v, Álcool 70, Álcool absoluto, Álcool iodado, Amônia, Enxofre, Pomada de beladona, PVPI, Sol. antimicótica, Sol. fisiológica, Tintura de iodo, Vaselina, outros (cosméticos)
	XLVIII	Ácido bórico, Água destilada, Água oxigenada 10v, Álcool canforado, Álcool iodado, Amônia, Benzina retificada, Bicarbonato de Sódio, Elixir paregórico, Enxofre, Glicerina, Limonada purgativa, Mel rosado, Mel rosado boratado, Pasta d'água, Pedra hume, Pomada de beladona, Sal de Glauber, Solução fisiológica, Sulfato de Magnésio, Tintura de iodo, tintura de arnica, Vaselina, Violeta genciana, outros (cosméticos)

Tabela 4: Produtos fabricados pelas empresas das Regiões do Médio Paraíba, Baixadas Litorâneas, Centro Sul Fluminense e Baía da Ilha Grande do Estado do Rio de Janeiro.

De uma forma geral, a distribuição quanto à localização pode ser demonstrada pelo Gráfico 2, onde se verifica, como esperado, uma maior concentração de empresas na Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro.

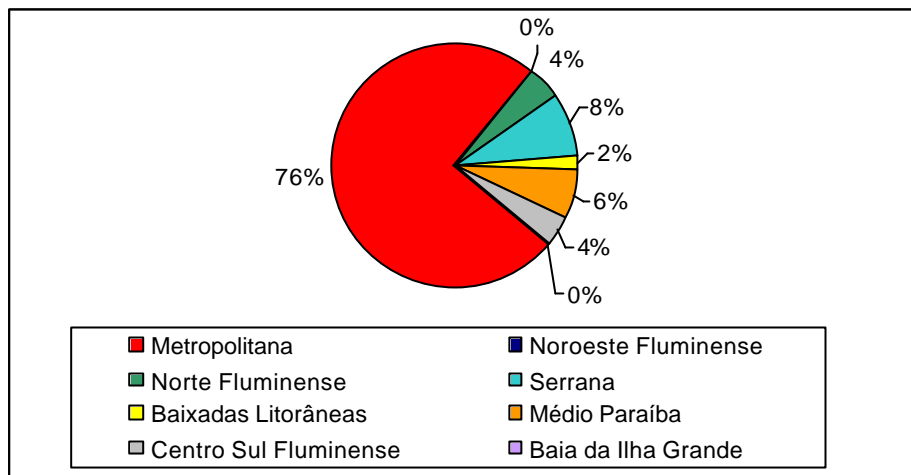


Gráfico 2: Resumo da distribuição das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro quanto à localização por região.

Considerando os produtos fabricados por estas empresas, foi possível identificar os riscos (solução fisiológica com indicações de produto estéril), e em especial, no caso dos fitoterápicos (tintura de confrei e de arnica para uso interno, Kava-Kava, Erva de São João, Hipérico), a toxicidade de certos produtos, o que caracteriza um possível impacto em saúde pública, tendo em vista o consumo massificado de tais produtos (Brasil, 1992) (Ernst e Pittler, 1998) (Kneifel e col., 2002).

#### IV.2 – Caracterização legal das empresas avaliadas:

A partir da análise dos contratos sociais e do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) das empresas que são alvo desta avaliação, foi possível verificar o porte das mesmas, em termos de seu faturamento. Quanto a esta variável, temos a seguinte situação em nosso parque (Gráfico 3):

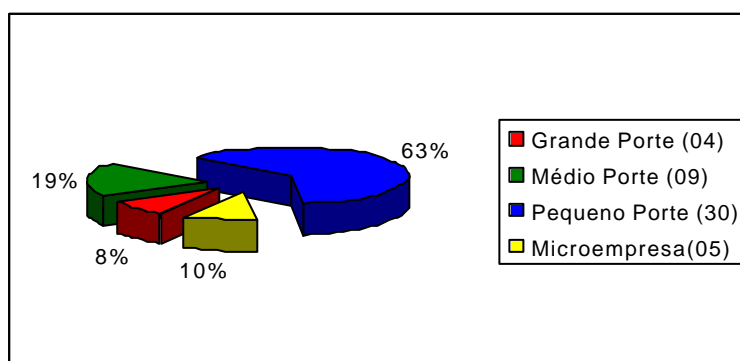


Gráfico 3: Resumo da distribuição das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro quanto ao porte.

A grande maioria das empresas estudada foi caracterizada como de pequeno porte (63% do total), observando-se apenas 8% de empresas de grande porte. Tal fato serviu como indicativo da provável dificuldade que estas empresas têm em se adequar frente às exigências da legislação referente às Boas Práticas de Fabricação, Resolução RDC nº 210/03.

Considerando a mesma variável de porte e os produtos fabricados pelas empresas estudadas, foi possível observar que a maioria não concentra seus investimentos apenas na fabricação de fitoterápicos e/ou medicamentos oficinais. Nessa ótica, observou-se que quanto maior o porte da empresa, mais diversificada eram as classes de medicamentos produzidos e que o maior lucro das mesmas, está relacionado à fabricação dos medicamentos alopáticos.

Pela Autorização de Funcionamento de Empresa concedida pelo Órgão Sanitário Competente foi verificado que, para a classe de medicamentos, as empresas em geral, possuem autorização para exercerem as seguintes atividades: armazenar, embalar, distribuir, exportar, expedir, fabricar, importar, produzir, reembalar e transportar (Gráfico 4).

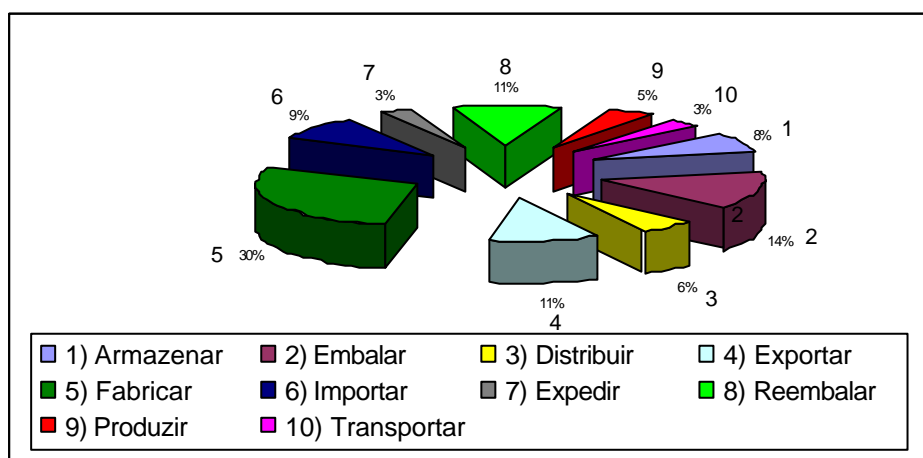


Gráfico 4: Resumo da distribuição das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro quanto as atividades autorizadas.

Nesta análise foram identificadas 11 empresas sem a Autorização de Funcionamento, sendo duas por ainda serem consideradas insatisfatórias para concessão de Licença Inicial de Funcionamento, duas por não terem solicitado a Autorização, mesmo com a concessão de Licença Inicial, e sete sem o conhecimento dos órgãos sanitários competentes. Nesta análise foi também constatado que 85% das empresas exercem atividades relacionadas a outras

classes de produtos, como descrito anteriormente nas Tabelas 1,2,3 e 4 e demonstrado pelo Gráfico 5:

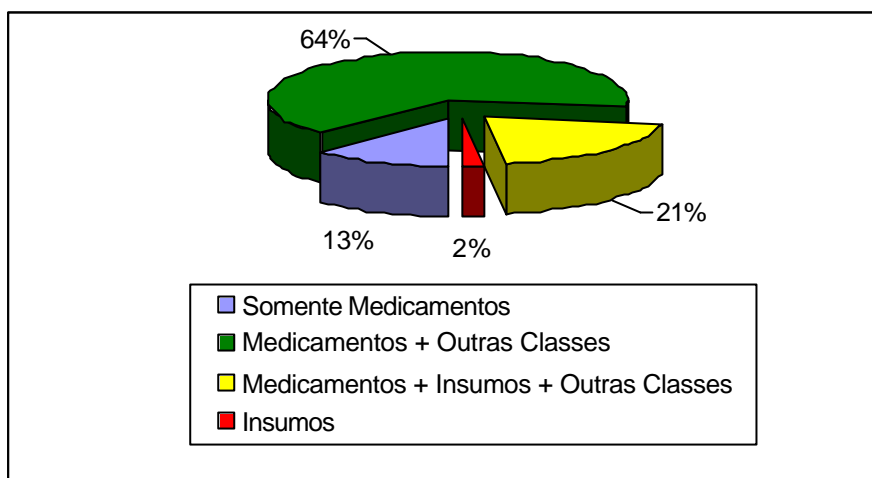


Gráfico 5: Resumo da distribuição das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro quanto à fabricação de outras classes de produtos.

Foi verificado que duas das empresas estudadas exerciam como única atividade à fabricação de insumos vegetais e que, para tal, encontravam-se devidamente regularizadas junto aos Órgãos Sanitários Competentes para fabricação de insumos farmacêuticos, aí incluídos os de natureza vegetal. Porém, as boas práticas para fabricação destes insumos vegetais ainda não estão definidas por nenhuma legislação sanitária no país, uma vez que a Portaria 15/98 (Brasil, 1998), que institui as boas práticas e o roteiro de inspeção para as indústrias farmoquímicas, não contempla itens específicos ou particularidades a serem aplicadas para a produção desta classe de insumos.

### **IV.3 – Avaliação geral da adequação sanitária das empresas produtoras de fitoterápicos/oficinais no Estado do Rio de Janeiro:**

#### **IV.3.1 – Visão geral:**

Nos primeiros nove meses de implantação da Resolução RDC nº 210/03, foram inspecionadas 100% das empresas com a possibilidade de estarem exercendo a fabricação e/ou fracionamento de produtos fitoterápicos e oficinais

no Estado do Rio de Janeiro. Considerando a classificação adotada pelo Centro de Vigilância Sanitária (Tabela 5), existiam 29,2% empresas na situação de satisfatoriedade, 10,4% empresas satisfatórias com restrições, 39,6% interditadas, 6,2% insatisfatórias e 14,6% que solicitaram o cancelamento do processo por não possuírem condições para o cumprimento da Resolução RDC nº 210/03.

SITUAÇÃO DA EMPRESA	CONDIÇÕES DE CUMPRIMENTO DA RESOLUÇÃO RDC Nº 210/03
Satisfatória	Todos os itens imprescindíveis + 85% dos itens necessários
Satisfatória com restrições	Todos os itens imprescindíveis + 50% dos itens necessários
Insatisfatória	Aplicada para Licença Inicial ou desinterdição
Interditada parcialmente	Presença de itens imprescindíveis. Aplicada para linhas, classes e/ou atividades
Interditada totalmente	Presença de itens imprescindíveis. Aplicada para linhas, classes e/ou atividades

Tabela 5: Classificação de situação adotada pelo CVS/SES/RJ considerando o cumprimento da Resolução RDC nº 210/03.

Para algumas destas empresas, foi necessária mais de uma inspeção a fim de verificar o cumprimento de exigências estabelecidas. De uma forma geral, as principais irregularidades encontradas para os estabelecimentos fabricantes de medicamentos fitoterápicos, envolvem o fluxo operacional e o controle de qualidade, diretamente relacionados à carência de investimentos na unidade produtiva, visto o elevado custo para adequar a mesma em relação a estas exigências. Nessa ótica, foi verificado que os 29,2% de empresas na situação de satisfatoriedade e 10,4% de empresas satisfatórias com restrições, referem-se a empresas que possuem um maior poder econômico e que, além disto, não possuem como atividade principal a fabricação dos produtos estudados (Tabela 6).

Porte / Situação	Satisfatória	Satisfatória com restrições	Interditadas	Insatisfatória	Cancelamento
Grande Porte	4	-	-	-	-
Médio Porte	4	4	1	-	-
Pequeno Porte	6	1	16	2	5
Microempresa	-	-	2	1	2

Tabela 6: Situação das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro considerando a variável de porte.

Um outro aspecto observado para o perfil das empresas estudadas é a relação entre o afastamento geográfico da região metropolitana e o menor grau de adequações técnicas realizadas para o cumprimento das normas legais vigentes, o que em geral (Tabela 7).

Região / Situação	Satisfatória	Satisfatória com restrições	Interditadas	Insatisfatória	Cancelamento
Metropolitana	14	3	11	3	5
<b>Noroeste Fluminense</b>	-	-	-	-	-
Norte Fluminense	-	-	2	-	-
Serrana	-	-	4	-	-
Baixada Litorânea			1		
Médio Paraíba		1	1		1
Centro Sul Fluminense		1			1
Baía da Ilha Grande	-	-	-	-	-

Tabela 7: Situação das empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro considerando a variável de localização por macro-regiões.

#### IV.3.2 – Avaliação específica; aplicação direta da Resolução RDC nº 210/03:

Após a análise dos últimos relatórios de inspeção existentes para cada empresa, foi possível identificar os itens do Roteiro de Inspeção da Resolução RDC nº 210/03 tidos como pontos críticos para cumprimento das Boas Práticas de Fabricação nestes tipos de empresas. Os gráficos abaixo demonstram, por tópicos relacionados às Boas Práticas de Fabricação, o perfil apresentado pelas empresas estudadas.

#### IV.3.2-1 – Administração e Informações gerais:

Primeiro tópico do Roteiro de inspeção, a administração e informações gerais é composto por 36 itens informativos, 04 recomendáveis, 13 necessários e 08 imprescindíveis. Foi constatado que a maior parte das empresas apresentava a situação de satisfatoriedade para o mesmo, porém é bastante significativo o número de empresas que apresentam exigências.

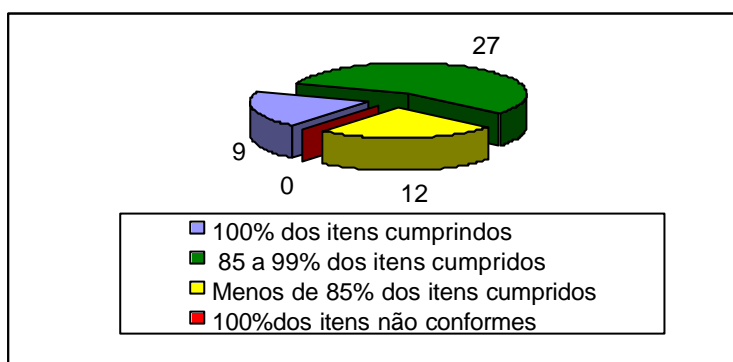


Gráfico 6: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes à administração e informações gerais, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

Os itens mais críticos observados foram:

Nº	Qualif.	Itens
1.6	I	O farmacêutico responsável está presente?
1.8	N	A empresa apresentou organograma?
1.13	I	A empresa possui Licença de Funcionamento/Alvará Sanitário do Órgão local?
1.14		A empresa possui autorização dos Órgãos competentes para:
1.14.1	N	Proteção ambiental?
1.14.2	N	Segurança das instalações?
1.17	N	Existe um programa de saúde ocupacional atualizado e devidamente assinado pelo médico responsável?
1.18.1	I	Todos os produtos estão devidamente registrados no Órgão Sanitário Nacional competente?
1.23.3	N	Os contrato de terceirização de análise de matérias-primas e/ou produtos foram protocolados para avaliação do Órgão Sanitário competente?

Tabela 8: Itens referentes a administração e informações gerais constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

A maior incidência de descumprimento destes itens estavam diretamente relacionadas à própria ausência de pessoal qualificado, e principalmente, a do profissional farmacêutico. Para algumas empresas, foi observado que a ausência do profissional farmacêutico estava relacionada com a localização geográfica das mesmas, uma vez que a distância da região metropolitana dificultava a contratação destes profissionais.



#### IV.3.2-2 – Instalações:

Composto por 14 itens informativos, 04 recomendáveis e 25 necessários. Foi constatado que 12,5 % das empresas possuíam restrições quanto a proteção contra a entrada de vetores nas instalações.

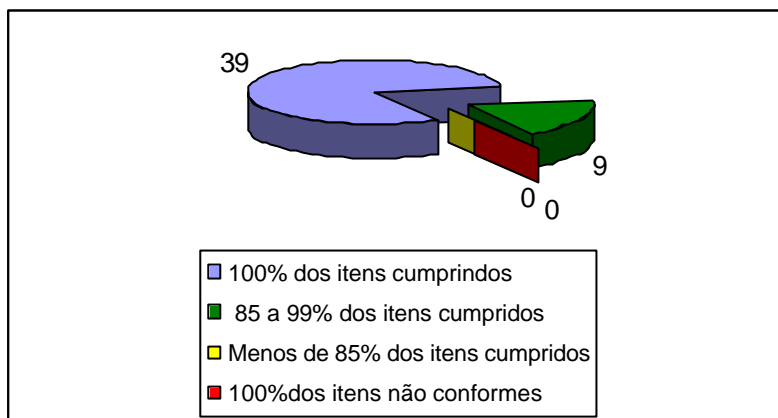


Gráfico 7: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes às instalações, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

#### Itens não cumpridos mais observados:

Nº	Qualif.	Itens
2.1.6	N	As instalações são construídas de forma a permitir a proteção contra a entrada de insetos e outros animais?
2.2.1.1.1	N	Os vestiários estão em condições higiênicas apropriadas?
2.2.1.2.1	N	Os sanitários estão em condições higiênicas satisfatórias e providas de água fria e/ou quente, sabonete e toalhas descartáveis ou secadores?
2.2.1.2.2	N	O acesso aos sanitários é independente nas áreas de produção e almoxarifado?

Tabela 9: Itens referentes às instalações constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

A maior incidência observada para o descumprimento dos itens relacionados na Tabela 9, estava relacionada à ausência de investimentos para as adequações necessárias na planta arquitetônica, de forma a cumprir com o preconizado nas legislações sanitárias vigente, e na própria negligência ao considerar os itens como de nenhuma importância à qualidade final de um produto.

#### IV.3.2-3 – Almoxarifados:

Composto por 14 itens informativos, 05 recomendáveis, 109 necessários e 08 imprescindíveis. Mais de 50% destas empresas não cumpriam com vários itens relacionados à recepção e armazenamento dos materiais.

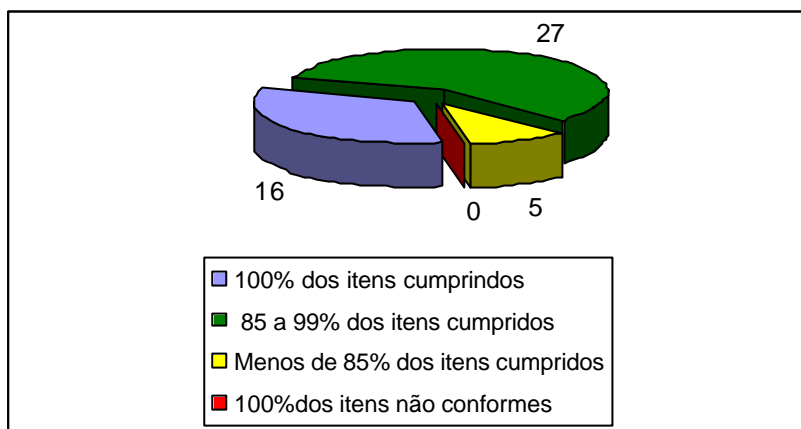


Gráfico 8: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes aos almoxarifados, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

#### Itens não cumpridos mais observados:

Nº	Qualif.	Itens
3.1.1	N	Os pisos, paredes e tetos são apropriados às atividades desenvolvidas na área?
3.1.2	N	Existe proteção contra a entrada de roedores, insetos. Aves e outros animais?
3.1.6	N	A temperatura e umidade estão condizentes com os parâmetros estabelecidos para os materiais e produtos armazenados?
3.1.6.1	N	No caso de desvios em relação aos parâmetros estabelecidos é feita uma investigação para apurar as causas?
3.1.6.2	N	São tomadas ações preventivas e/ou corretivas em relação às causas identificadas?
3.1.6.3	N	Existem registros?
3.2.1	N	Todas as atividades executadas nesta área atendem aos POPs previamente definidos?
3.2.3	N	As balanças são verificadas regularmente e calibradas periodicamente?
3.2.5		Existe uma área/sistema que delimite ou restrinja o uso dos materiais/produtos respeitando-se o "status" previamente definido para:
3.2.5.1	N	Quarentena?
3.2.5.2	N	Aprovado?
3.2.5.3	N	Reprovado?
3.2.6		Existem áreas/ sistemas para a guarda dos materiais:
3.2.6.1	N	Matérias-primas?
3.2.6.2	N	Material de embalagem?
3.2.6.3	N	Produtos intermediários?
3.2.6.4	N	Produtos a granel?
3.2.6.5	N	Produtos terminados?
3.2.12	N	Existe um sistema para o controle do estoque?

3.3.3	N	As matérias-primas estão identificadas corretamente pelo seu fabricante/fornecedor?
3.3.3.1	N	O rótulo ou etiqueta de identificação está devidamente aderida ao corpo do recipiente que a contém?
3.3.4	N	Quando do seu recebimento, cada lote de matéria-prima recebe um número de registro?
3.3.4.1	N	O número de registro é utilizado para identificar a matéria-prima até o final de sua utilização?
3.3.6	N	Antes de sua liberação pelo Controle de Qualidade, a matéria-prima permanece em quarentena e devidamente identificada como tal?
3.3.8	I	As matérias-primas somente são utilizadas após a liberação pelo controle de qualidade?
3.3.11	N	Existe um programa para Qualificação de Fornecedores?
3.3.11.1	N	Os fornecedores das substâncias ativas estão qualificados?
3.3.11.2	N	Existem critérios definidos para o monitoramento do programa?
3.4.6	N	Todos os lotes dos materiais são amostrados pelo Controle de Qualidade, de acordo com sistemas estatísticos apropriados e confiáveis?
3.4.8	N	Antes de sua liberação pelo Controle de Qualidade, o material de embalagem permanece em quarentena e devidamente identificado como tal?
3.4.12	N	Existe dentro do Almojarifado, setor trancado e com acesso restrito para material impresso?
3.6.4	N	O armazenamento é realizado com a devida ordem e segurança, evitando possíveis misturas no seu controle e expedição, assim como acidentes no seu manuseio?
3.6.5	N	Antes de sua liberação pelo Controle de Qualidade, os produtos terminados permanecem em quarentena e devidamente identificados como tais?
3.6.8	N	A empresa possui procedimentos em relação aos produtos com prazos de validade próximos ao vencimento?
3.6.9	N	A empresa possui registros de distribuição dos produtos que permitam o rastreamento do(s) cliente(s) da distribuição primária?
3.6.9.1	N	Todos os clientes da distribuição primária estão devidamente autorizados pelo Órgão Sanitário competente?
3.7.1	N	Existe uma sala específica para amostragem de matérias-primas?

Tabela 10: Itens referentes aos almojarifados constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

Assim como para os itens referente às instalações, a maior incidência quanto ao descumprimento dos itens listados na Tabela 10 estava relacionada à ausência de investimentos para as adequações necessárias na planta arquitetônica, de forma a cumprir com o preconizado nas legislações sanitárias vigentes, e na própria negligência ao considerar os itens como de nenhuma importância a qualidade final de um produto.

#### IV.3.2-4 – Reclamação

Composto por 01 item informativo e 07 necessários. Foi constatado que 11 empresas com estas atividades não possuíam procedimentos para recebimento de reclamações.

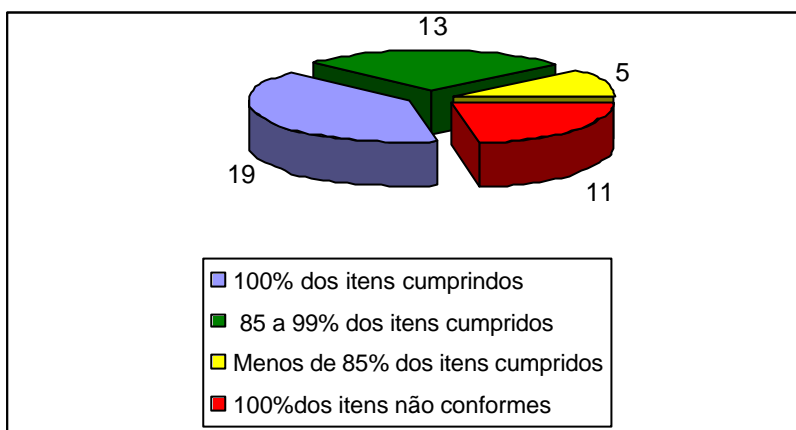


Gráfico 9: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes às reclamações, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

#### Itens não cumpridos mais observados

Nº	Qualif.	Itens
4.2	N	Existem POPs para a avaliação e medidas a serem adotadas em caso de reclamações?
4.4	N	Qualquer reclamação é registrada e completamente avaliada/ investigada?
4.6	N	São tomadas providências de acompanhamento após a investigação e a avaliação da reclamação, incluindo a possibilidade de recolhimento do produto?
4.7	N	O resultado da investigação é registrado ou citado no registro do lote do produto correspondente?

Tabela 11: Itens referentes às reclamações constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

Para este tópico foi verificado que a maior incidência quanto ao descumprimento dos itens estava relacionada com a ausência do profissional farmacêutico e, ao próprio desconhecimento da norma, quanto à necessidade de se manter a rastreabilidade dos produtos e um serviço de atendimento aos clientes.

#### IV.3.2-5 – Devolução

Composto por 07 itens necessários. Foi observado que 65% das empresas apresentavam condições de satisfatoriedade para este item e que apenas uma não possuía procedimentos relacionados ao cumprimento deste tópico.

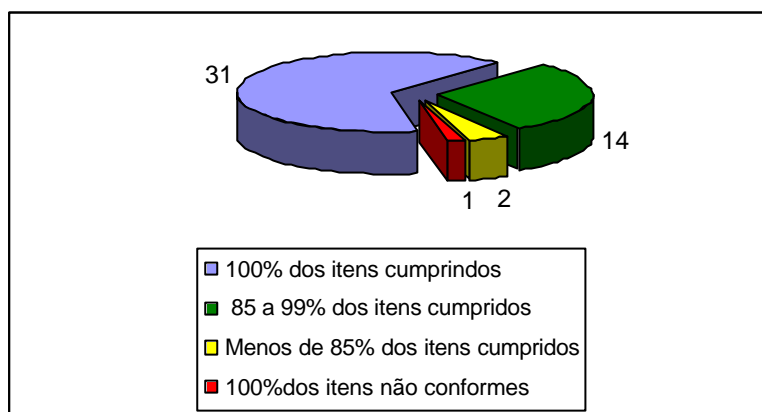


Gráfico 10: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes a devoluções, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

#### Itens não cumpridos mais observados

Nº	Qualif.	Itens
5.3	N	Existem POPs para o recebimento, armazenamento e investigação das causas de devoluções de produtos?
5.6	N	Após a inspeção e/ou análise dos produtos devolvidos são tomadas medidas cabíveis, incluindo a possibilidade de recolhimento do produto?
5.7	N	Existem registros dos resultados da inspeção e/ou análise dos produtos devolvidos incluindo os destinos finais?

Tabela 12: Itens referentes as devoluções constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

#### IV.3.2-6 – Recolhimento

Composto por 11 itens necessários e 02 imprescindíveis. Menos de 50% das empresas apresentavam situação de satisfatoriedade para este tópico. Apenas sete empresas cumpriam integralmente os itens relativos a recolhimento de produtos.

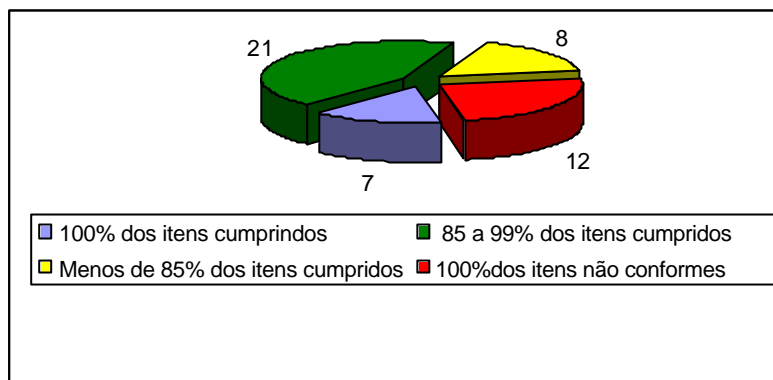


Gráfico 11: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes ao recolhimento, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

#### Itens não cumpridos mais observados

Nº	Qualif.	Itens
6.2	N	A empresa possui um sistema operacional, devidamente estruturado, para o recolhimento de produtos com desvio de qualidade do mercado?
6.3	N	Existem POPs para o recolhimento de produtos?
6.3.1	N	A empresa estabelece e mantém sistemática que garanta a correta aplicação desses procedimentos?
6.4	I	Os registros correspondentes aos distribuidores permitem a rastreabilidade dos produtos visando seu efetivo recolhimento?
6.5	I	No caso de recolhimento, por desvio de qualidade, as autoridades sanitárias competentes são imediatamente informadas?
6.9	N	São mantidos registros do recolhimento de produtos do mercado, incluindo a investigação de suas causas?
6.10	N	As informações disponíveis permitem determinar o percentual de recolhimento do produto expedido?
6.11	N	Existem relatórios sobre o destino dos produtos recolhidos do mercado?

Tabela 13: Itens referentes ao recolhimento constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

Para este tópico foi verificado que a maior incidência quanto ao descumprimento dos itens estava relacionada com a ausência do profissional farmacêutico e, ao próprio desconhecimento da norma quanto à necessidade de se manter a rastreabilidade dos produtos e um sistema estruturado para o recolhimento de produtos nos casos de desvios de qualidade dos mesmos.

Tendo em vista a situação de interdição para algumas das empresas estudadas, foi determinado o recolhimento de seus produtos a partir de resoluções publicadas no Estado do Rio de Janeiro. De uma forma geral, as causas de recolhimento referiam-se à ausência de registro / notificação junto ao órgão sanitário competente e o descumprimento de itens imprescindíveis relacionados às boas práticas de fabricação de medicamentos.

#### IV.3.2-7 – Sistema de tratamento de água

O sétimo tópico do Roteiro de Inspeção da Resolução RDC n.º 210/03 refere-se aos sistemas e instalações de água. É composto por 60 itens informativos, 03 recomendáveis, 61 necessários e 02 imprescindíveis. Foi constatado que 58% das empresas apresentavam a situação de satisfatoriedade quanto aos sistemas e instalações de água utilizados. Porém, é significativamente alto o número de empresas encontram-se insatisfatórias neste ponto.

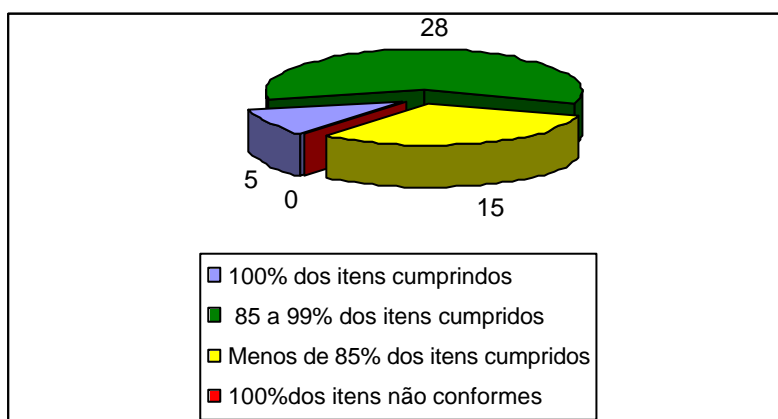


Gráfico 12: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes ao sistema de tratamento de água, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC n.º 210/03.

Itens não cumpridos mais observados:

Nº	Qualif.	Itens
7.1.8	N	Periodicamente são colhidas amostras de água em diversos pontos da fábrica, inclusive nos bebedouros, para efetuar a contagem microbiana?
7.1.8.1	N	Existem registros?
7.1.8.2	N	No caso de resultados acima dos limites estabelecidos é feita investigação para apurar as causas?
7.1.8.2.1	N	São tomadas ações preventivas e/ou corretivas em relação às causas identificadas?
7.1.8.2.2	N	Existem registros?
7.2.6	N	Existe algum tratamento para evitar a contaminação microbiológica?

7.2.7	N	Existem instrumentos em linha para monitorar parâmetros da qualidade da água?
7.2.8	N	São feitos testes físico-químicos?
7.2.8.3	N	Existem registros?
7.2.9	N	São feitos testes microbiológicos?
7.2.9.2	N	Existem registros?
7.2.10	N	Em caso de resultados acima dos limites estabelecidos é feita investigação para apurar as causas?
7.2.10.1	N	São tomadas ações preventivas e/ou corretivas em relação às causas identificadas?
7.2.10.2	N	Existem registros?
7.2.13	N	Existe procedimento para a liberação da água utilizada na produção?
7.2.13.1	N	Existem registros?
7.2.15	N	É feita a sanitização do sistema?
7.2.15.2	N	Existem registros?
7.2.16	N	É feita manutenção preventiva nos equipamentos do sistema?
7.2.16.2	N	Existem registros?
7.2.20	N	Os instrumentos de medição e/ou controle instalados em linha estão calibrados?
7.2.23	N	O sistema de produção de Água Purificada está validado?
7.2.25	N	Os resultados dos testes conduzidos durante a validação atenderam aos critérios de aceitação estabelecidos no protocolo aprovado?
7.2.26	N	Os desvios encontrados em relação aos parâmetros estabelecidos no protocolo aprovado foram devidamente investigados?

Tabela 14: Itens referentes ao sistema de tratamento de água constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

Foi observado que a maioria das empresas possuíam exigências quanto ao tópico de sistema de tratamento de água. Este fato é preocupante, uma vez que, principalmente devido às características dos produtos fitoterápicos e oficinais, a qualidade da água utilizada é um dos fatores determinantes da qualidade final do produto.

#### IV.3.2-8 – Produção

Considerando os sub-tópicos do Roteiro de Inspeção referentes a produção aplicáveis as linhas de fabricação utilizadas para estas classes de medicamentos, foram objetos de verificação 73 itens informativos, 02 recomendáveis, 214 necessários e 21 imprescindíveis. Foi constatado que grande parte das empresas (45,8%) encontravam-se com mais de 15% dos itens da norma não conformes, estando insatisfatórias para atividade de produção de medicamentos. Estas empresas possuíam atividades relacionadas a fabricação de medicamentos nas linhas de sólidos (pós, comprimidos e cápsulas), líquidos (soluções e xaropes) e semi-sólidos (cremes e pomadas).



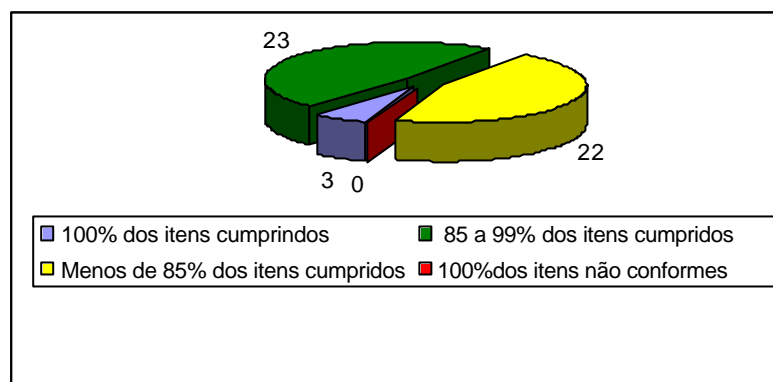


Gráfico 13: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes a produção, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

#### Itens não cumpridos mais observados:

Nº	Qualif.	Itens
8.1.2	N	Existem Fórmulas Padrão/Mestre autorizadas para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado?
8.1.3	N	A Ordem de Produção para cada lote de produto é baseada fielmente nas instruções estabelecidas pela Fórmula Mestre/Padrão?
8.1.6	N	O projeto das áreas produtivas possibilita a efetiva limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada ou qualquer efeito adverso sobre a qualidade dos produtos?
8.1.20	N	Existe procedimento que regulamente a entrada de pessoas estranhas nas áreas de produção?
8.1.27	N	A distribuição dos equipamentos é ordenada e racional?
8.1.31	N	Os instrumentos de medição e/ou controle estão calibrados?
8.1.32	N	Os testes de controle em processo são realizados nas frequências estabelecidas nos respectivos procedimentos operacionais?
8.2.2	N	A área de pesagem e medidas possui um sistema de exaustão independente?
8.2.7	N	As balanças são verificadas regularmente e calibradas periodicamente?
8.2.12	N	As embalagens contendo o saldo das matérias-primas utilizadas na operação de pesagem e/ou medida são bem fechadas para proteger seu conteúdo e evitar sua contaminação?
8.2.13	N	A operação de pesagem e/ou medidas das matérias-primas é conferida?
8.2.15	N	Há segregação física dos materiais pesados e/ou medidos para cada lote de produção?

Tabela 15: Itens referentes a produção constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

Em relação aos itens descritos por linhas de produção (sólidos, semi-sólidos e líquidos) foi constatado que, em geral, as não conformidades são referentes ao: cumprimento com exatidão das Ordens de Produção, calibração e verificação de balanças, realização de testes de controle em processos, validação, existência de área exclusiva para embalagem de medicamentos e a realização de reconciliação entre a quantidade teórica de materiais e a quantidade real utilizada na produção.

Outro ponto crítico constatado foi à utilização da mesma área, inclusive de equipamentos, para produção concomitante com a de outros produtos de natureza distinta (alimentos e/ou cosméticos), fato que contraria o preconizado na Lei Federal n.º 6.360/76.

#### IV.3.2-9 – Controle de Qualidade:

O tópico de Controle de Qualidade é composto por 32 itens informativos, 07 recomendáveis, 107 necessários e 13 imprescindíveis. Foi constatado que 11 empresas encontram-se com as atividades de controle de qualidade insatisfatórias e que quatro destas empresas não realizavam as mesmas para os medicamentos que vinham fabricando.

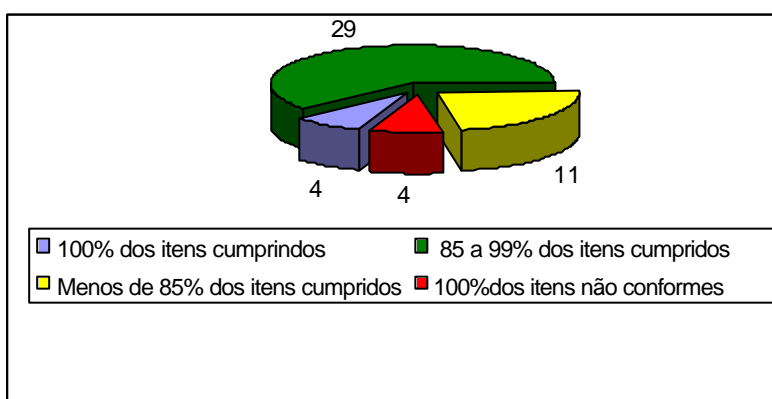


Gráfico 14: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes ao controle de qualidade, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

#### Itens não cumpridos mais observados:

Nº	Qualif.	Itens
9.1.1	I	O Controle de Qualidade é independente da produção?
9.1.14	N	Existem especificações escritas para todas as matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminado?
9.1.16		Existem planos de amostragem definidos para:
9.1.16.1	N	Matérias-primas?
9.1.16.2	N	Materiais de embalagem?
9.1.16.5	N	Produtos terminados?
9.1.17		O Controle de Qualidade é responsável pela análise de:
9.1.17.1	I	Matérias-primas?
9.1.17.2	I	Materiais de embalagem?
9.1.17.5	I	Produtos terminados?
9.1.21	I	O Controle de Qualidade mantém registros das análises efetuadas?
9.1.28	I	O controle de qualidade verifica se cada lote do produto produzido cumpre com as especificações estabelecidas, antes de ser liberado?
9.2.5	N	Existem padrões de referência?
9.2.5.7	I	São utilizados padrões de referência nos teste de identidade e teor, quando necessário?
9.2.5.8	I	Existem padrões de referência para todas as substâncias ativas utilizadas pela empresa, quando aplicável?

9.2.6	I	O laboratório realiza todos os testes requeridos nas especificações técnicas dos produtos fabricados?
9.2.7.2	N	O manual de operação de cada equipamento está disponível no laboratório?
9.2.8	N	Existem procedimentos para preparação das soluções reagentes utilizadas?
9.2.9	N	Os recipientes contendo as soluções reagentes estão identificados com os seguintes dados: nome da solução, concentração, fator de correção, precauções ou cuidados especiais (quando houver), data de validade, condição de armazenamento, data de preparação, identificação do técnico responsável pela preparação?
9.3.2	N	Existe um programa de limpeza definido considerando o resultado do monitoramento ambiental e a possibilidade de contaminação?
9.3.6	N	Existe um programa definido para a limpeza interna e ambiente externo da(s) autoclave(s)?
9.3.7	N	Foram conduzidos estudos de qualificação de performance para cada ciclo operacional e cada tipo de carga usado na(s) autoclave(s)?
9.3.8	N	O Plano Mestre de Validação inclui a qualificação das estufas, incubadoras, banhos-maria e salas limpas com temperatura controlada?
9.3.18	N	Existe registro da preparação dos lotes de meios de cultura utilizados nos testes de esterilidade, contendo no mínimo os seguintes dados: nome do meio, número de lote, data de validade?
9.3.19	Os meios de cultura são controlados, quanto a:	
9.3.19.1	N	Fertilidade?
9.3.19.2	N	Esterilidade?
9.3.20	N	As soluções reagentes (incluindo soluções estoque), meios, diluentes e outros fluídos suspensores estão identificados com os seguintes dados: nome, concentração, data de validade e/ou períodos de armazenamento recomendados, data de preparação, identificação do técnico responsável pela preparação?
9.3.22	N	Existem procedimentos escritos para a preparação e conservação de sub-culturas para uso como estoques de referência?
9.3.23	N	São realizados testes de pureza e bioquímicos, quando necessário, em estoques de referência e/ou culturas de trabalho?
9.3.24	N	Existem procedimentos escritos para a coleta e manuseio de amostras de forma a evitar contaminação do material?
9.3.25	N	Existem procedimentos escritos para o descarte de meios de cultura e materiais descartáveis contaminados de forma a evitar a contaminação do ambiente e de outros materiais?
9.3.27	N	O Plano Mestre de Validação inclui a validação dos ensaios microbiológicos e biológicos utilizados?
9.3.28	N	Existe protocolo geral aprovado e protocolo individual para cada método que está sendo validado de acordo com o cronograma, considerando os parâmetros a serem testados. características e número de testes a serem realizados, avaliação estatística dos resultados?

Tabela 16: Itens referentes ao controle de qualidade constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

#### IV.3.2-10 – Garantia da Qualidade:

O último tópico do Roteiro de Inspeção é composto por 08 itens informativos, 40 necessários e 04 imprescindíveis. Foi constatado que 22,9 % das empresas estão insatisfatórias e 39,6% sequer possuem um sistema de garantia de qualidade implantado.

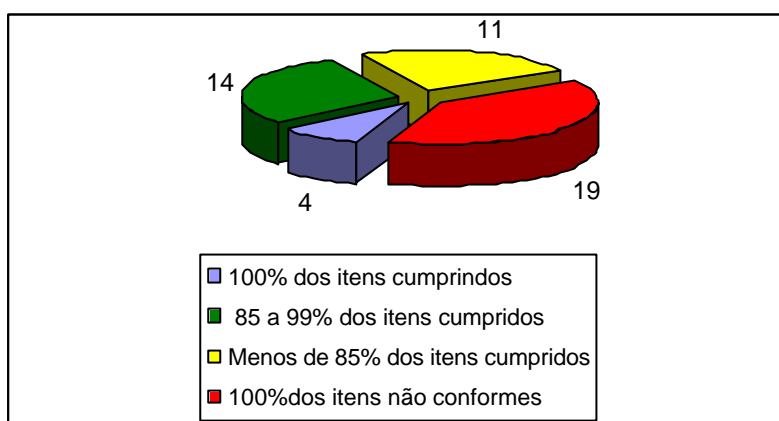


Gráfico 15: Distribuição das empresas quanto ao cumprimento dos itens referentes à garantia da qualidade, do Roteiro de Inspeção estabelecido pela Resolução RDC nº 210/03.

#### Itens não cumpridos mais observados:

Nº	Qualif.	Itens
10.1	I	Existe na empresa um sistema de Garantia da Qualidade?
10.8	N	São realizadas auto-inspeções com a finalidade de verificar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação?
10.9	N	Existe um sistema formal para a investigação de desvios de qualidade?
10.9.1	N	Existem procedimentos escritos para a adoção de medidas corretivas e/ou preventivas após a identificação das causas de desvios de qualidade?
10.10		Existe um programa de estudo de estabilidade para:
10.10.1	N	Produtos a serem registrados?
10.10.2	N	Produtos comercializados?
10.10.3	N	Mudança de material de embalagem primário?
10.11	N	Os estudos de estabilidade de longa duração são realizados de acordo com as condições estabelecidas para Zona IV, segundo legislação vigente?
10.13		No caso de produtos importados o estudo de estabilidade para Zona IV é conduzido:
10.13.3	N	Foram apresentados resultados?
10.16		Existe um Plano Mestre de Validação contendo no mínimo:
10.16.1	N	Política de validação da empresa?
10.16.2	N	Descrição de instalações e processos?
10.16.3	N	Planejamento e cronograma das atividades?
10.16.4	N	Responsabilidades?
10.16.5	N	Descrição de equipamentos, instrumentos, processos e sistemas a serem validados?
10.16.6	N	Motivo para a inclusão ou exclusão de determinada validação?
10.16.7	N	Sistema de rastreabilidade para documentos?
10.16.8	N	Frequência das revalidações periódicas com base no risco do processo?
10.16.9	N	Referência cruzada a outros documentos?
10.16.10	N	Requisitos específicos de treinamento?
10.17		O Plano Mestre de Validação inclui também:
10.17.1	N	Validação de Limpeza de Equipamentos?

10.17.2	N	Validação de Métodos Analíticos?
10.17.3	N	Limpeza de área?
10.17.4	N	Sanitização, quando aplicável?
10.20.5	I	Pela avaliação da documentação dos lotes produzidos?
10.21	I	A documentação de cada lote produzido permite o rastreamento dos materiais e equipamentos utilizados, dos procedimentos, e dos controles de qualidade realizados?

Tabela 17: Itens referentes a garantia da qualidade constantes do roteiro da Resolução nº 210/03 menos cumpridos pelas empresas fabricantes e/ou fracionadoras de medicamentos fitoterápicos e oficinais.

Somando-se toda a análise dos registros das últimas inspeções realizadas para as empresas que fabricam e/ou fracionam e distribuem medicamentos fitoterápicos e oficinais no Estado do Rio de Janeiro, com todos os dados levantados segundo as variáveis empregadas neste estudo, citados anteriormente, constatou-se os seguintes fatos:

1. Quanto menor o porte da empresa e maior a sua distância da capital, maior o índice de descumprimento das legislações vigentes. Isto porque para estas empresas foram observadas como principais dificuldades à falta dos recursos para adequações e ausência de profissionais tecnicamente capacitados para o desenvolvimento das atividades;
2. Quanto maior o número de categorias e atividades realizadas pela empresa, maior é o comprometimento com as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, pois estas investem na fabricação de produtos mais sofisticados e que envolvem tecnologias mais especializadas;
3. Apenas as quatro empresas de grande porte e cinco de médio porte possuem programas de validações. E quanto menor o porte das empresas, menor foi o conhecimento sobre o assunto.
4. Apenas as quatro empresas de grande porte existentes neste estudo e que se encontravam na situação de satisfatoriedade possuíam Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos emitidos pela ANVISA, por cumprirem integralmente os itens do Roteiro de Inspeção da Resolução RDC n.º 210/03, embora tenha sido observado que as mesmas não possuíam como foco principal à fabricação de medicamentos fitoterápicos e/ou oficinais.

A falta de investimentos e capacitação técnica na área ainda é o principal problema encontrado para as empresas que vêm exercendo estas atividades. Este fato pode levar a baixa qualidade dos medicamentos fitoterápicos e oficinais fabricados e/ou fracionados e distribuídos pelo Estado do Rio de Janeiro.

O tratamento a ser dado aos fitoterápicos é, sem dúvida, tema de preocupação porque a exposição a estes não é livre de riscos e nem sempre é eficaz para a indicação para a qual está sendo utilizado. A tradição popular de que produto "natural" não tem efeito colateral é equivocada e faz com que muitas pessoas busquem esta terapia sem ao menos saber o que estão consumindo. Algumas vezes, substâncias sintéticas associadas e outras não declaradas fazem parte da formulação do fitoterápico.

Por outro lado, questões como a complexidade que envolve a análise deste tipo de produto, a falta de especificações para o controle de qualidade em nossas farmacopéias e a pouca fiscalização sanitária facilitariam adulterações, contribuindo para o agravamento da baixa qualidade dos fitoterápicos, classificando-os como um problema grave de Saúde Pública.

O problema da baixa qualidade dos fitoterápicos assume proporções imprevisíveis quando o lote defeituoso retrata a fraude intencional, a exposição da população a riscos desconhecidos, a baixa qualidade da matéria prima, a sonegação de informação e a inobservância da Legislação Sanitária. No Brasil tanto a situação determinada pela RDC 48/2004, é a de se criar maneiras alternativas de se permitir a regularização de fitoterápicos. A antiga Resolução RDC 17/2000 e a Resolução RDC nº 48/04 avançaram neste sentido, harmonizando-se com as recomendações propostas pela OMS, que tendem a seguir este tipo de diretriz, mesmo que hajam complexidades envolvidas para a realização de ensaios críticos, como os de estabilidade dos produtos e validação de metodologias analíticas. Com esta avaliação, têm-se bases seguras para se determinar à qualidade de um fitoterápico e as indústrias tem os meios necessários para provar a eficácia e segurança de seus produtos. Não há mais a prerrogativa usada pelo setor regulado de não haver recursos para os ensaios anteriormente exigidos. Investimentos serão necessários, mas não há mais argumentos para não realização das pesquisas necessárias.

Existe uma grande contradição no fato do Brasil ser dono da maior biodiversidade do planeta e não conseguir desenvolver uma indústria fitoterápica própria, como acontece em outros países que inclusive exportam para o Brasil. O mercado está saturado de produtos irregulares da flora chinesa e indiana, por exemplo, e há diversos laboratórios estrangeiros patenteando complexos fitoterápicos da flora brasileira sem que ninguém faça algo. O Brasil pode ser um novo e grande pólo de plantas medicinais do mundo: não como meros

fornecedores de matéria-prima, mas de substâncias processadas e com valor tecnológico agregado e para que isto aconteça é indispensável à adequação das empresas a legislação vigente.

Um estudo da evolução do processo regulatório brasileiro expõe a fragilidade da ANVISA frente às pressões do setor regulado, ao permitir prazos longos para adequação, e antes do término dos prazos, uma nova norma é publicada, prorrogando os prazos para apresentação de estudos clínicos de segurança e eficácia.

Apesar de estar evidente que os fitoterápicos devam ser classificados como medicamentos, há necessidade de se definir que tipo de estudos de segurança e eficácia os mesmos devem ser submetidos, já que, por sua característica intrínseca de conterem várias substâncias, não podem ser simplesmente submetidos aos mesmos tipos de ensaios clínicos e pré-clínicos como são os medicamentos quimicamente definidos. Além da dificuldade experimental (por exemplo, falta de padronização dos extratos, uso de diferentes dosagens, entre outros), é evidente que o parque nacional brasileiro não tem como arcar financeiramente com ensaios deste porte, haja vista o que ocorreu com a tentativa de exigência de estudos de biodisponibilidade ou testes *in vitro* para os fitoterápicos, definidos na Portaria 6/1995, que resultou num fracasso e na conseqüente flexibilização da norma.

Para os oficinais, a classificação como medicamento também é evidente. O fato de existirem monografias específicas para a fabricação dos mesmos não garante a qualidade final do produto. Para isto, as empresas que optem pela fabricação desta classe medicamentos, assim como a de produtos fitoterápicos, deverão cumprir com as normas estabelecidas pelas boas práticas de fabricação de medicamentos, aí incluídos os investimentos para capacitação e desenvolvimento dos estudos de estabilidade e de equivalência.

#### **IV.4 – Avaliação de denúncias:**

Durante o período de janeiro de 2002 a abril de 2004, foram recebidas e apuradas dezessete denúncias relacionadas a estas classes específicas de medicamentos. Destas, nove referiam-se a medicamentos sem registro junto ao Ministério da saúde, seis indicando a comercialização de produtos por empresas não regularizadas junto aos Órgãos Sanitários competentes, uma informando

sobre irregularidades cometidas por empresa com uma linha interdita, e uma informando sobre a comercialização de medicamentos de uma empresa interdita.

A distribuição quanto à localização encontrada a partir da análise dos dados processuais existentes no Setor de Medicamentos do Centro de Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro, somada as denúncias relacionadas a estas categorias de produtos recebidas por este Centro durante um período de mais dois anos, sugeriram a existência de outros estabelecimentos que pudessem estar exercendo atividades relacionadas à fabricação e comercialização dos medicamentos alvos deste estudo sem o conhecimento dos Órgãos Sanitários competentes. Desta forma, foi elaborado um Programa para Coleta de Amostras de Medicamentos Fitoterápicos e Oficiniais no Estado do Rio de Janeiro (Anexo 1), com o objetivo de analisar a qualidade dos medicamentos fitoterápicos e oficiniais comercializados em nosso Estado, bem como, rastrear as origens das empresas fabricantes dos mesmos.



## V. CONCLUSÃO

---

O uso de medicamentos fitoterápicos passou a ser um problema de Saúde Pública com o advento da produção em nível industrial e o consumo massificado de tais produtos, onde qualquer problema de baixa qualidade atinge centenas de pessoas por lote considerado como alterado, adulterado ou impróprio para o uso. Esse problema se torna mais grave quando se verifica um grande número de associações de plantas medicinais e seus derivados, que na maioria das vezes não tiveram a eficácia e, principalmente, a segurança de uso estudada, assim como uma indústria desestruturada técnico e profissionalmente para produzir estes medicamentos de forma adequada.

No caso dos medicamentos officinais a maior problemática deve-se ao fato da situação de clandestinidade dos produtos junto ao Ministério da Saúde, uma vez que as empresas não submetem a petição individual de cada um de seus produtos, solicitando a isenção de registro e notificação dos mesmos.

Considerando os resultados de situação encontrados após implantação da Resolução RDC nº 210/03, para as empresas fabricantes e/ou fracionadoras e distribuidoras de medicamentos fitoterápicos e officinais no Estado do Rio de Janeiro, pode-se concluir que ainda existe uma realidade preocupante em nosso Estado: as empresas que exercem atividades relacionadas a estas categorias de produtos não vêm realizando os investimentos e capacitação técnica necessários para as adequações conforme as legislações sanitárias vigentes.

No caso dos medicamentos fitoterápicos, após cerca de quatro anos de vigência da Resolução RDC nº 17/00, o mercado muito pouco se modificou e, lamentavelmente, persistem erros como: falta de registro (medicamentos apenas com protocolos ou com citação de artigos de leis federais - aplicação da auto-isenção); falta de qualidade (utilização de espécies não-oficiais, portanto, sem especificações de qualidade); Inocuidade (uso de espécies cujos efeitos foram negativos em estudos científicos); venda de “compostos” com extratos, mel, própolis, entre outros componentes; medicamentos “camuflados” como alimentos - chás, novos alimentos, alimentos isentos, etc.

Essa realidade pode refletir na baixa qualidade dos medicamentos fitoterápicos e officinais fabricados e/ou fracionados e distribuídos pelo Estado do Rio de Janeiro, tornando-se um problema de Saúde Pública e devendo ser alvo de uma fiscalização mais efetiva e intensa. Nessa ótica, foi idealizado

inicialmente um Programa para Coleta de Amostras de Medicamentos Fitoterápicos e Oficinais no Estado do Rio de Janeiro com o objetivo de analisar não só a qualidade dos medicamentos fitoterápicos e oficinais fabricados e/ou fracionados e distribuídos por indústrias localizadas no Estado do Rio de Janeiro, bem como a de todos os demais parques que vêm comercializados estas categorias de produtos em nosso Estado. Para tal, após o contato prévio com os laboratórios oficiais, foram estabelecidos inicialmente alguns dos principais produtos comercializados e as análises a serem realizadas neste primeiro momento, tendo em vista, toda logística e limitações dos setores e laboratórios oficiais envolvidos.

A proposta é que os resultados encontrados nesse estudo de avaliação da adequação técnica das indústrias de medicamentos fitoterápicos e oficinais do Estado do Rio de Janeiro, justifiquem o estabelecimento e a priorização de um programa efetivo de monitoramento da qualidade destes produtos por parte da ANVISA e dos Laboratórios Oficiais em parceria com as VISAs Estaduais, podendo demonstrar desta forma, o impacto que as adequações as BPF, ou até mesmo a falta destas adequações, podem refletir na qualidade final destes produtos.

É possível e viável a fabricação de medicamentos fitoterápicos, inclusive utilizando plantas brasileiras, bem como a de medicamentos oficinais em nosso país com qualidade. Para isso, nossa indústria tem de estar apta a cumprir todos os requisitos técnicos e legais estipulados pelos órgãos reguladores. Somente aqueles que investirem em tecnologia, qualidade e boas práticas de fabricação terão sucesso no mercado, contribuindo desta forma, para consolidar este segmento do mercado farmacêutico nacional.

## VI. REFERÊNCIAS

---

1. Bhattaram, V.A; Graefe, U; Kohlert, C; Veit, M; Derendorf, H Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. **Phytomedicine**; 9 Suppl 3:1-33
2. Bijos, G.M.; Pillar, O. **Legislação farmacêutica (de 1931 a 1964)**. 1 ed. Rio de Janeiro: São José, 1964.
3. Bonfim, J.R.A.; Mercucci, V.L. (Org.); **A Construção da Política de Medicamentos**, 1 ed., Ed. Hucitec, São Paulo, 1997, p.203-218.
4. BRASIL, Decreto nº 19.606, de 19 de janeiro de 1931. Dispõe sobre a profissão farmacêutica e seu exercício no Brasil. In: Bijos, G.M.; Pillar, O. **Legislação farmacêutica (de 1931 a 1964)**. Rio de Janeiro: São José, 1964.
5. BRASIL, Departamento Nacional de Saúde. Portaria nº 47 de 6.3.43a. Resolve codificar, dirimindo dúvidas existentes, os dispositivos referentes a produtos oficiais e especialidades farmacêuticas e revogar as disposições relativas ao assunto constantes de portarias anteriores. 1943. In: Bijos, G.M.; Pillar, O. **Legislação farmacêutica (de 1931 a 1964)**. Rio de Janeiro: São José, 1964.
6. BRASIL, Departamento Nacional de Saúde. Portaria nº 52 de 17.3.43b. Determina que os produtos oficiais que não constarem do Código Farmacêutico Brasileiro possam ser fabricados de acordo com os dispositivos das farmacopéias estrangeiras e formulários, aceitos pela comissão de Revisão da Farmacopéia. In: Bijos, G.M.; Pillar, O. **Legislação farmacêutica (de 1931 a 1964)**. Rio de Janeiro: São José, 1964.
7. BRASIL, Ministério da Saúde. Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia. Portaria nº 22 de 30.10.67. Estabelece Normas para o emprego de preparações fitoterápicas. In: CFF. **A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica**, Brasília: CFF, 2000.
8. BRASIL, Ministério da Saúde. Lei Federal n.º 6.360 de 23.09.1976; Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos medicamentos, drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. In: CFF. **A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica**, Brasília: CFF, 2000.
9. BRASIL, Ministério da Saúde. Decreto nº 79.094 de 5.1.77. Regulamenta a Lei Federal nº 6.360/76, que submete ao sistema de vigilância sanitária os medicamentos, cosméticos, drogas, insumos, correlatos, produtos de higiene, saneantes e outros produtos. In: CFF. **A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica**, Brasília: CFF, 2000.
10. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria DIMED nº 19 de 27.11.81. Determina a apresentação de documentos para obtenção Aprovação Preliminar de Produto Natural (APPN). In: Simões, C.M.O.; Schenkel,

- E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (Org.); Farmacognosia – Da planta ao Medicamento; 1 ed., Ed. da UFSC,1999.
11. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 5 de 8.1.82. Institui o certificado de isenção de registro de produto. In: Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (Org.); Farmacognosia – Da planta ao Medicamento; 1 ed., Ed. da UFSC,1999.
  12. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 19 de 7.4.86a. Torna obrigatório o registro na DINAL das especiarias e ervas destinadas a infusões ou chás que não contenham indicações no rótulo. In: Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (Org.); Farmacognosia – Da planta ao Medicamento; 1 ed., Ed. da UFSC,1999.
  13. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 32 de 5.6.86b. Adota a definição, designação e características para distinguir as especiarias e ervas destinadas a infusões ou chás que não contenham indicações terapêuticas no rótulo. In: Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (Org.); Farmacognosia – Da planta ao Medicamento; 1 ed., Ed. da UFSC,1999.
  14. BRASIL, Estado do Paraná. Secretaria Estadual de Saúde. Resolução nº 19 de 10.3.92a. Resolve suspender por uso indeterminado, a comercialização da planta medicinal cambará (*Lantana sp.*), tanto in natura como sob todas as outras formas farmacêuticas.
  15. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 19 de 30.1.92b. Proibe o uso do confrei (*Syphytum officinale L*) em preparações para uso interno. In: *Boletim da Sobravime*, v.5, p.2, nov./dez. 1991 e jan. 1992.
  16. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 31 de 6.4.94a. Cria o Grupo de Estudo de Produtos Fitoterápicos. In: CFF. A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica, Brasília: CFF, 2000.
  17. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS nº 32 de 19.10.94b. Estabelece normas para o registro de produtos fitoterápicos, determinando 30 dias de consulta pública. In: CFF. A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica, Brasília: CFF, 2000.
  18. BRASIL, Portaria nº 123 de 19 de outubro de 1994c. Estabelece normas para o registro de produtos fitoterápicos. In: CFF. A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica, Brasília: CFF, 2000.
  19. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS nº 6 de 31.1.95a. Institui e normatiza o registro de produtos fitoterápicos junto ao

- Sistema de Vigilância Sanitária. In: *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ([www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)).
20. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 116 de 22.11.95b. Trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no preparo de produtos oficiais. In: CFF. A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica, Brasília: CFF, 2000.
  21. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS nº 19 de 15.3.95c. Aprova a Norma Técnica para Complemento Nutricional. In: Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (Org.); Farmacognosia – Da planta ao Medicamento; 1 ed., Ed. da UFSC, 1999.
  22. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS nº 59 de 13.7.95d. Aprova a Norma Técnica para Complemento Nutricional. In: CFF. A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica, Brasília: CFF, 2000.
  23. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 116 de 8.8.96. Estabelece um roteiro técnico de elaboração de estudos toxicológicos pré-clínicos e clínicos, complementadas por preceitos gerais para estudos de eficácia terapêutica. In: CFF. A Organização Jurídica da Profissão farmacêutica, Brasília: CFF, 2000.
  24. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 665 de 25.8.98a. Institui a Subcomissão de Assessoramento em Fitoterapia (CONAFIT) da CONATEM, vinculada a SVS. In: Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (Org.); Farmacognosia – Da planta ao Medicamento; 1 ed., Ed. da UFSC, 1999.
  25. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.056 de 30.12.98b. Dispõe sobre a isenção de registro de produtos. In: *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ([www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)).
  26. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 519 de 26.6.98c. Regulamento técnico para fixação de identidade de "chás" - Plantas destinadas à preparação de infusões ou decoctos. In: Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (Org.); Farmacognosia – Da planta ao Medicamento; 1 ed., Ed. da UFSC, 1999.
  27. BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 23 de 23.6.99a. Dispõe sobre a isenção de registro de produtos. In: *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ([www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)).

28. BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei Federal nº 9.782 de 26.1.99b. Cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. In: *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ([www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)).
29. BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 24.2.00. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. In: *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ([www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)).
30. BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 132 de 29.5.03a. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. In: *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<http://www.anvisa.gov.br>).
31. BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 210 de 13.8.2003b. Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. In: *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<http://www.anvisa.gov.br>).
32. BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 48 de 16.03.04 Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. In: *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<http://www.anvisa.gov.br>).
33. Calixto, J.B., 2000. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 33(2): 179-189.
34. CFSAN (Center of Food Safety and Applied Nutrition). Overview of Dietary Supplements. Disponível em: <http://www.cfsan.fda.gov/dms/ds-overview.html>
35. Ernst, E.; Pittler, M.H. Risks associated with herbal medicinal products. **Wien Med Wochenschr**, 152 (7-8): 183-9, 1998.
36. FDA (Federal Food and Drug Administration), 1994. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. Disponível em: <http://www.fda.gov/opacom/laws/dshea.html>
37. Garcia, E.S.; Silva, A.N.P.; Gilbert, B.; Corrêa, C.B.V.; Cavalheiro, M.V. S., Santos, R.R.; Tomassini, T.; *Biodiversidade: Perspectivas e Oportunidades Tecnológicas – Fitoterápicos*, Base de Dados Tropical – BDT, Fundação André Tosello, 1998, Disponível em: <http://www.bdt.fat.org.br>.
38. Kneifel, W.; Czech, E.; Kopp, B. Microbial contamination of medicinal plants – a review. **Planta Med.**, Jan, 68(1): 5-15, 2002.

39. Marques LC 2000. Aspectos Legais dos fitoterápicos – comentários à Resolução ANVS nº 17 de 24 de fevereiro de 2000. **Revista Fármacos e Medicamentos**, 2(7): 32-39, 2000.
40. Office of Dietary Supplements. Dietary Supplements: Background information. Disponível em: <http://www.ods.od.nih.gov/factsheets/generalbackground.html>
41. Office of Dietary Supplements. Botanical Dietary Supplements: Background information. Disponível em: <http://www.ods.od.nih.gov/factsheets/botanicalbackground.html>
42. Petrovick PR, Marques LC, De Paula IC. New Rules for Pharmaceutical drug registration in Brazil. **Journal of Ethnopathology**. 66:51-55, 1999.
43. Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (Org.); **Farmacognosia – Da planta ao Medicamento**; 1 ed., Ed. da UFSC, 1999, p. 308-310.
44. WHO/ PHARM/ 92.559/ rev.1 – 1993.
45. Yunes RA, Pedrosa CR, Filho VC. Fármacos e Fitoterápicos: A necessidade do Desenvolvimento da Indústria de Fitoterápicos e Fitofármacos no Brasil. **Química nova**. 1:147-152, 2001.

### PROGRAMA DE COLHEITA DE AMOSTRAS DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E OFICINAIS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

**Objetivo do programa:** Analisar a qualidade dos medicamentos fitoterápicos e oficinais comercializados no estado do Rio de Janeiro, bem como rastrear as origens das empresas fabricantes dos mesmos.

**Justificativa:** A partir de inspeções realizadas e por denúncias pelo SEMED, tem sido constatado um grande número de medicamentos fitoterápicos e oficinais irregulares em nosso parque. Estas irregularidades abrangem desde a ausência do registro e/ou notificação do produto junto ao Ministério da Saúde, até o funcionamento da empresa sem a devida autorização junto aos Órgãos Sanitários competentes.

**Setores envolvidos:** O Programa deverá contar com técnicos do SEDIS e do SEMED. O período que compreende a colheita e a emissão do laudo será de uma semana no caso das análises de rotulagem e dependerá dos laboratórios oficiais no caso das demais análises.

**Período:** O programa deverá ter início em 03/05/2004 com previsão de duração de 06 meses.

**Metodologia:** O programa consistirá da colheita de amostras a serem realizadas durante as inspeções sistemáticas realizadas pelo SEDIS em estabelecimentos com atividades de comercialização de medicamentos situadas no Estado do Rio de Janeiro.

Os medicamentos iniciais objetos deste programa serão: Ginkgo biloba, Castanha da Índia, Guaraná, Soro fisiológico, Água Oxigenada 10V e Tintura de Iodo. Para todos serão realizadas análises de rotulagem no próprio SEMED. Para os oficinais serão realizadas outras análises com apoio dos laboratórios oficiais, conforme a tabela abaixo:



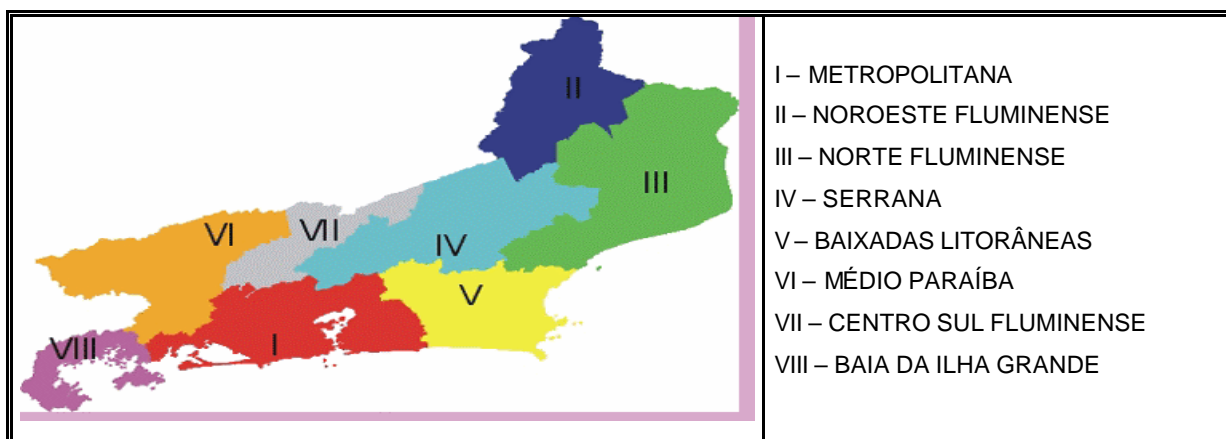
<b>Produtos</b>	<b>Local de análise</b>	<b>Tipo de análise</b>
Ginkgo biloba	SEMED	Rotulagem
Castanha da Índia	SEMED	Rotulagem
Guaraná	SEMED	Rotulagem
Soro fisiológico	SEMED INCQS	Rotulagem Esterilidade
Água Oxigenada 10V	SEMED Noel Nutels	Rotulagem Teor
Tintura de Iodo	SEMED Noel Nutels	Rotulagem Teor

Levando em conta o quantitativo e a localização das empresas produtoras destes medicamentos no Estado por macro-região (Anexo), serão realizadas colheitas de amostras inicialmente nas macro-regiões Metropolitana, Serrana e Baixadas Litorâneas. Posteriormente, conforme a logística do CVS/SES/RJ, serão realizadas as colheitas nas demais macro-regiões.

## ANEXO DO PROGRAMA

### LOCALIZAÇÃO DAS EMPRESAS DE PRODUTOS FITOTERÁPICOS E OFICINAIS DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 2004

Macro-regiões do Estado do Rio de Janeiro:



No Estado do Rio de Janeiro estão cadastradas 48 empresas, divididas da seguinte forma:

Metropolitana	36
Noroeste Fluminense	0
Norte Fluminense	2
Serrana	4
Baixadas Litorâneas	1
Médio Paraíba	3
Centro Sul Fluminense	2
Baia da Ilha Grande	0

De acordo com os dados acima descritos, podemos observar uma concentração de empresas na Região Metropolitana, correspondente ao município do Rio de Janeiro e municípios metropolitanos. Além disso, encontramos algumas empresas em municípios do interior.

Resta saber se esse número corresponde à realidade, visto que estas são as empresas cadastradas pela VISA. Provavelmente este número é maior devido à existência de empresas atuando clandestinamente.

## MAPA DE PRODUTOS COLHIDOS POR MACRO-REGIÃO

Macro-regiões	Ginkgo biloba	Castanha da Índia	Guaraná	Soro fisiológico	Água Oxigenada 10V	Tintura de lodo
Metropolitana						
Noroeste Fluminense						
Norte Fluminense						
Serrana						
Baixadas Litorâneas						
Médio Paraíba						
Centro Sul Fluminense						
Baía da Ilha Grande						